

EINFLUSS VON AGONISTEN UND ANTAGONISTEN
DER CHOLINERGEN, NORADRENERGEN, **GABA**ERGEN
UND DOPAMINERGEN TRANSMISSION AUF DEN KOMPENSIERTEN
ZUSTAND NACH CHRONISCHER UNILATERALER
LABYRINTHEKTOMIE BEI RANA TEMPORARIA

DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

vorgelegt dem Fachbereich 2 (Biologie/Chemie) der Universität Bremen

von

Wolfgang Abeln

1985

Einfluß von Agonisten und Antagonisten der cholinergen, noradrenergen,
GABAergen und dopaminergen Transmission auf den kompensierten Zu-
stand nach chronischer unilateraler Labyrinthektomie bei *Rana temporaria*

von

Wolfgang Abeln

vorgelegt dem Fachbereich 2 (Biologie/Chemie) der Universität Bremen
als Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Naturwissen-
schaften (Dr. rer. nat.)

Tag des öffentlichen Kolloquiums:

18. Dezember 1985

Gutachter der Dissertation:

Prof. Dr. H. Flohr

Prof. Dr. Dr. G. Roth

2.1	Vorarbeiten und Methoden	21
2.2	Fingerringanalyse	21
2.3	Verfahrenstechnik	21
2.4	Experimentelle Arbeit	21
2.5	Regelungstechnik	21
2.6	Insulation	21
2.7	Struktur	21

3.1	Experimentelle Arbeit	21
3.2	Chirurgische Technik	21
3.3	Chirurgische Technik	21
3.4	Chirurgische Technik	21
3.5	Chirurgische Technik	21
3.6	Chirurgische Technik	21
3.7	Chirurgische Technik	21
3.8	Chirurgische Technik	21
3.9	Chirurgische Technik	21
3.10	Chirurgische Technik	21

Ich danke Herrn Prof. Dr. H. Flohr für
die freundliche Überlassung des Themas,
seine Diskussionsbereitschaft, Anregung,
Kritik und Geduld.

3.11	Chirurgische Technik	21
3.12	Chirurgische Technik	21
3.13	Chirurgische Technik	21
3.14	Chirurgische Technik	21
3.15	Chirurgische Technik	21

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	5
2.	Versuchstiere und Methoden	21
2.1	Vorgehensweise	21
2.2	Versuchstiere	21
2.3	Labyrinthektomie	22
2.4	Registriertechnik	22
2.5	Injektion	24
2.6	Statistik	27
3.	Ergebnisse	29
3.1	Cholinerge Transmission	29
3.1.1	Cholinesterasehemmer	29
3.1.1.1	BW 284	29
3.1.2	Cholinomimetica	33
3.1.2.1	Arecolin	33
3.1.2.2	Carbachol	38
3.1.2.3	Oxotremorin	42
3.1.2.4	Nicotin	46
3.1.2.5	Muscarin	50
3.1.2.6	Bethanechol	54
3.1.2.7	Methacholin	58
3.1.3	Cholinolytica	63
3.1.3.1	Atropin (vollständige Kompensation)	63
3.1.3.2	Scopolamin (vollständige Kompensation)	67
3.1.3.3	Atropin (Teilkompensation)	73

3.1.3.4	Scopolamin (Teilkompensation).....	77
3.2	Noradrenerge Transmission	82
3.2.1	Noradrenalin-Agonisten	82
3.2.1.1	Noradrenalin	82
3.2.1.2	Ephedrin.....	86
3.2.1.3	Clonidin	90
3.2.2	Noradrenalin-Antagonisten	95
3.2.2.1	Phentolamin.....	95
3.2.2.2	Sotalol	99
3.3	GABAerge Transmission	104
3.3.1	GABA-Agonisten	104
3.3.1.1	Muscimol	104
3.3.2	GABA-Antagonisten	108
3.3.2.1	Picrotoxin	108
3.4	Dopaminerge Transmission.....	113
3.4.1	Dopamin-Agonisten	113
3.4.1.1	Apomorphin.....	113
3.4.2	Dopamin-Antagonisten	117
3.4.2.1	Haloperidol.....	117
3.4.2.2	Perphenazin.....	121
3.5	Kontrollgruppe	125
4.	Diskussion	127
5.	Zusammenfassung.....	147
6.	Literaturverzeichnis	150

1. Einleitung

Unilaterale periphere vestibuläre Läsionen, wie einseitige Labyrinthektomie oder einseitige Durchtrennung des vestibulären Nerven führen zu charakteristischen Störungen der Haltung und Bewegung, die bei allen Vertebraten ähnlich, wenn auch nicht identisch sind. Alle Symptome treten unmittelbar nach dem Eingriff auf und bilden sich im Laufe von Tagen bis Wochen spontan zurück. Ein detaillierter Überblick über die Art der Symptome und den zeitlichen Verlauf der Kompensation bei verschiedenen Wirbeltieren findet sich bei SCHAEFER & MEYER (1974).

Beim Versuchstier der vorliegenden Untersuchung, dem Grasfrosch (*Rana temporaria*), lassen sich im wesentlichen folgende Ausfallserscheinungen beobachten: Kopfschiefhaltung zur labyrinthektomierten Seite, Abduktion der kontralateralen Extremitäten, Adduktion der ipsilateralen Extremitäten, Drehtendenz zur ektomierten Seite.

Trotz dieser anfangs sehr ausgeprägten posturalen und dynamischen Defizite ist nach abgeschlossener Kompensation kaum noch eine Unterscheidung zwischen intakten und labyrinthektomierten Tieren möglich. Da es zu keiner Regeneration des vestibulären Endorgans kommt, muß dieser Kompensationsprozeß seine Ursache in einer Reorganisation der verbleibenden zentralnervösen Schaltkreise, die an der Kontrolle von Haltung und Bewegung beteiligt sind, haben.

Aus diesem Grunde ist die vestibuläre Kompensation ein bevorzugtes Paradigma zur Erforschung zentralnervöser Plasti-

zität: das Ausmaß der Läsion ist kontrollierbar, die neurologischen Ausfallerscheinungen lassen sich in reproduzierbarer Weise auslösen und sind quantifizierbar; auch der Kompensationsprozeß kann leicht quantitativ verfolgt werden.

Unilaterale Labyrinthektomie führt zu einer ausgeprägten Asymmetrie der elektrischen und metabolischen Aktivität der vestibulären Kerne. Die partiell denervierten ipsilateralen Neurone zweiter Ordnung weisen eine stark reduzierte Aktivität auf, während die Aktivität auf der intakten Seite erhalten bleibt bzw. sogar erhöht ist (GERNANDT & THULIN, 1952; SHIMAZU & PRECHT, 1966; PRECHT et al., 1966; McCABE & RYU, 1969; McCABE et al., 1972; PRECHT, 1974; PETROSINI et al., 1979; LLINÁS & WALTON, 1979; FLOHR et al., 1981; LUYTEN et al., 1983; AMMELBURG & FLOHR, 1985). Während der Kompensation steigt die Aktivität auf der deafferentierten Seite wieder an, bis die normale, bilateral symmetrische Aktivität wiederhergestellt ist (McCABE & RYU, 1969; PRECHT et al., 1966; FLOHR et al., 1981; LUYTEN et al., 1983; AMMELBURG & FLOHR, 1985).

Elektrophysiologische Untersuchungen an der Katze (SHIMAZU & PRECHT, 1966; PRECHT, 1974) erbrachten das Ergebnis, daß das verbleibende Labyrinth über vestibuläre Kommissuren mit einem inhibitorischen Interneuron bei chronisch deafferentierten Tieren (d.h. bei Tieren im kompensierten Stadium) einen starken modulierenden Einfluß auf den deafferentierten Kern hat. Während der Kompensation steigt die Effizienz der kommissuralen Inhibition auf der labyrinthektomierten Seite an.

Somit ist denkbar, daß im kompensierten Zustand die Aktivität der partiell denervierten Neurone durch effektive kommissurale Inhibition und Disinhibition moduliert wird, so daß deren Input qualitativ dem des intakten Endorgans entspricht. Damit wäre das funktionale Gleichgewicht wiederhergestellt.

Anders als bei Säugern sind beim normalen (nicht labyrinthektomierten) Frosch die Kommissuren excitatorisch, während die intervestibuläre Inhibition nur sehr schwach ausgebildet ist (DIERINGER & PRECHT, 1979a; 1979b; 1981).

Daraus ergibt sich die Frage, ob bzw. in welcher Weise auch beim Frosch Veränderungen innerhalb des intervestibulären kommissuralen Systems an der Substitution der verlorengegangenen Aktivität der deafferentierten Kerne beteiligt sind.

Versuche mit direkter elektrischer Stimulation des VIII. Hirnnerven (DIERINGER & PRECHT, 1977; 1979a; 1979b) erbrachten das Ergebnis, daß bei chronisch deafferentierten Fröschen die Effizienz sowohl der excitatorischen als auch der inhibitorischen Kommissuren auf der deafferentierten Seite erhöht ist. Dieser Befund läßt den Schluß zu, daß die wiedergewonnene Aktivität auf der deafferentierten Seite beim Frosch unter excitatorischem und inhibitorischem Einfluß der intakten Seite steht und somit möglicherweise vom verbliebenen Labyrinth kontrolliert wird.

Die geschilderten Befunde geben Anlaß zu der Schlußfolgerung, daß die Wiederherstellung der vestibulären Symmetrie

(d.h. gleiche Aktivität der Vestibulariskerne in Ruhe) von ursächlicher Bedeutung für die kompensatorische Reorganisation des vestibulären Systems ist. Diese Aussage läßt offen, ob die Regeneration der Aktivität allein auf das intakte Labyrinth sowie Veränderungen innerhalb der vestibulären Kommissuren zurückzuführen ist.

Die Kompensation kann durch Eingriffe in verschiedene entferntere Strukturen vor Labyrinthektomie beeinflußt werden. Ausschaltungsversuche sprechen für die Beteiligung von Afferenzen aus dem Cortex (MENZIO, 1949; GIRETTI, 1971; SCHAEFER & MEYER, 1973), dem Cerebellum (SCHAEFER & MEYER, 1974), dem Rückenmark (KOLB, 1955; DAL RI & SCHAEFER, 1957) und dem visuellen System (KOLB, 1955; PUTKONEN et al., 1977; COURJON et al., 1977). Diese Interventionen können den Kompensationsprozeß sowohl verlangsamen als auch beschleunigen.

Nach erfolgter Kompensation kann die Zerstörung unterschiedlicher ZNS-Strukturen zur Dekompensation, d.h. zum Wiederauftreten der für das akute Stadium typischen Symptome, führen. Dekompensation wurde z.B. nach Hemisphärektomie (DiGIORGIO, 1939; MENZIO, 1949), Rückenmarksdurchtrennung (AZZENA, 1969) und chemische Zerstörung der Oliva inferior (LLINÁS et al., 1975; LLINÁS & WALTON, 1979) beobachtet.

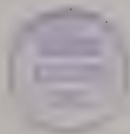
Aus diesen Ausschaltungsversuchen wurde geschlossen, daß andere Strukturen als nur das intakte Labyrinth und der nicht deafferentierte Vestibulariskern zumindest einen Teil des

excitatorischen Einflusses zum deafferentierten Kern ersetzen.

Die Regeneration der symmetrischen Aktivität der Vestibulariskerne ist zwar offensichtlich die Voraussetzung für die Kompensation bzw. die Aufrechterhaltung des kompensierten Zustands, die normale Funktion des vestibulären Systems erfordert jedoch ein Zusammenwirken beider Kerne über die Kommissuren.

Aus anatomischen Untersuchungen (BRODAL et al., 1962; HILLMAN, 1969; MEHLER, 1972; GREGORY, 1972) ist bekannt, daß die primären vestibulären Afferenzen nicht gekreuzt sind. Einflüsse eines Labyrinths auf das kontralaterale und/oder auf die kontralateralen Vestibulariskerne erfolgen über die gekreuzten vestibulären Kommissuren (WILSON & YOSHIDA, 1969; BRICOUT-BERTHOUT & CASTON, 1982). Intervestibuläre Kommissuren sind also auch beim normalen Tier von großer funktionaler Bedeutung. Veränderungen innerhalb dieses kommissuralen Systems ließen sich dann damit erklären, daß der ohnehin wichtige Einfluß des intakten Labyrinths auf den deafferentierten Kern verstärkt wird und daß der kompensierte Zustand dadurch gekennzeichnet ist, daß das intakte Labyrinth beide vestibulären Kerne kontrolliert.

Aus den weiter oben genannten Eingriffen, die sich auf die Kompensationsgeschwindigkeit auswirken oder nach erfolgter Kompensation zur Dekompensation führen, sowie aus den von LLINÁS & WALTON (1979) festgestellten dauerhaften Veränderungen des Stoffwechsels in Bereichen des ZNS, die



nicht zum vestibulären System gehören, wurde geschlossen, daß umfangreiche, weit über das gesamte Nervensystem verteilte Veränderungen insgesamt für den Kompensationsprozeß verantwortlich sind und daß keine kritische Struktur für die Kompensation existiert (SCHAEFER & MEYER, 1973; LLINÁS & WALTON, 1979).

Diese Schlußfolgerung ist möglich, jedoch nicht erforderlich. Interventionen, die der Labyrinthektomie vorausgehen, haben zwar Einfluß auf die Geschwindigkeit der Kompensation, verhindern sie aber nicht. Solche Befunde zeigen letztes nur, daß die kompensatorische Reorganisation unter verschiedenen Bedingungen und mit Hilfe unterschiedlicher Strategien erfolgen kann, daß aber Veränderungen in entfernteren Strukturen nicht notwendigerweise erforderlich sind. Der de-kompensatorische Effekt solcher Eingriffe nach Kompensation kann nicht als Beweis dafür herangezogen werden, daß der Kompensationsprozeß und die Aufrechterhaltung des kompensierten Zustands auf umfangreichen, weitverteilten Veränderungen zahlreicher Strukturen des ZNS beruhen. Diese Effekte lassen sich ebenso gut dadurch erklären, daß sie zu einer erneuten Störung der gerade neu erreichten Integrationsleistung des vestibulären Systems führen. Dafür spricht auch, daß nach diesen Eingriffen eine Re-Kompensation beobachtet wird. Demgegenüber zeigen Befunde von BIENHOLD & FLOHR (1978), daß die Durchtrennung der intervestibulären Kommissuren nach Kompensation zu einem vollständigen Rezidiv führt, das dann nicht erneut kompensiert wird.

Bezüglich der zellulären Mechanismen der Kompensation werden in erster Linie synaptische Veränderungen diskutiert. DIERINGER & PRECHT (1977; 1979a; 1979b) zeigten, daß bei chronisch deafferentierten Fröschen die Effizienz der der excitatorischen kommissuralen Synapsen an den deafferentierten Vestibularisneuronen zunimmt. Die elektrische Reizung des vestibulären Nerven auf der intakten Seite führte auf der contralateralen (deafferentierten) Seite zu EPSPs mit signifikant kürzerer Anstiegszeit, höherer Amplitude und größerer Effizienz, als bei akuten oder intakten Fröschen über die Kommissurenfasern erregten EPSPs. Aufgrund dieser Befunde kamen sie zu der Schlußfolgerung, daß beim intakten Frosch primär afferente vestibuläre Fasern näher am Soma der vestibulären Neurone zweiter Ordnung endigen als Kommissurenfasern und daher eine größere synaptische Effizienz haben. Beim chronisch deafferentierten Frosch bilden Kommissurenfasern nach der Degeneration von primär afferenten Fasern zusätzlich zu ihren dendritischen noch somanah, funktionstüchtige Synapsen. Dadurch werden die contralateral ausgelösten EPSPs den normalerweise bei ipsilateraler Reizung gemessenen ähnlich. Weiterhin stellten DIERINGER & PRECHT fest, daß sich zusätzlich eine beim Frosch primär nicht vorhandene effektive gekreuzte Inhibition entwickelt, über die eine Hemmung der kontralateralen Vestibularisneurone möglich wird.

Diese Änderungen wurden dadurch erklärt, daß die partielle Deafferentierung zu einer reaktiven Synaptogenese aus

dem kommissuralen System führt. DIERINGER & PRECHT nehmen an, daß die Kommissurenfasern normalerweise axo-dendritische Synapsen an den Vestibularisneuronen der contralateralen Seite bilden, die primären labyrinthären Afferenzen demgegenüber axo-somatische Synapsen haben. Letztere degenerieren nach Labyrinthektomie, und die axo-dendritischen kommissuralen Endigungen bilden collaterale sprouts, die die freigewordenen Plätze am Soma der Vestibularisneurone einnehmen. Dafür sprechen auch die Befunde von KORTE & FRIEDRICH (1979): im deafferentierten Nucleus vestibularis der Katze fanden sie fünf bis sechs Tage nach der Läsion einen neuen Typ synaptischer Boutons, charakterisiert durch Vesikel anderer Form und Größe als im intakten Kern. Diese Boutons könnten neue synaptische Endigungen im o.g. Sinne repräsentieren.

Anhaltspunkte für synaptische Veränderungen während des Kompensationsprozesses ergeben sich auch aus Untersuchungen über den Einfluß von synaptisch wirksamen Substanzen auf die Funktion des vestibulären Systems, den kompensierten Zustand und aus Studien mit dem Ziel des Nachweises physiologischer Transmitter im vestibulären System.

STEINER & WEBER (1964, 1965) untersuchten die Wirkung mikroelektrophoretisch applizierten Acetylcholins auf Deitersneurone bei der Katze (der Nucleus Deiters oder Nucleus vestibularis lateralis ist vergleichbar mit dem Nucleus VIII v des Frosches). Sie stellten fest, daß ca. 60 % der untersuchten Neurone, die auf galvanische Labyrinthreizung ansprachen, auch durch Acetylcholin aktiviert wurden.

Die excitatorische Wirkung von Acetylcholin wurde durch den Cholinesterasehemmer Eserin (Physostigmin) verstärkt. Eserin allein wirkte ebenfalls aktivierend.

YAMAMOTO (1967) kam zu einem vergleichbaren Ergebnis. Darüber hinaus konnte er nachweisen, daß die Acetylcholinwirkung durch intravenöse Injektion des Cholinolyticums Atropin vollständig blockiert wurde.

Weitere Hinweise auf cholinerge Transmission im vestibulären System finden sich bei OBATA (1970), BARNES & POMPEIANO (1971) und POMPEIANO (1972), sowie bei STEINER (1971).

MATSUOKA et al. (1973) untersuchten die Wirkung des Cholinesterasehemmers Physostigmin, des Cholinomimetiums Nicotin und der Cholinolytica Scopolamin und Mecamylamin auf evozierte Summenpotentiale im Nucleus vestibularis lateralis der Katze. Physostigmin wirkte in fast allen Fällen excitatorisch, Nicotin bei einigen Einheiten. Da Scopolamin (Muscarin-Antagonist) und Mecamylamin (Nicotin-Antagonist) jeweils nur an einem Teil der untersuchten Einheiten antagonistisch wirkten, wurde auf funktional unterschiedliche muscarinerge und nicotinerge Wirkorte geschlossen.

Bei den Experimenten von YAMAMOTO (1967) stellte sich heraus, daß nicht nur Acetylcholin, sondern auch Noradrenalin eine wirksame erregende Substanz im Deitersschen Kern der Katze ist. Mikroelektrophoretisch appliziertes Noradrenalin zeigte eine stark excitatorische Wirkung auf 50% der untersuchten Neurone, und zwar sowohl auf die Ruheentladung als auch auf die durch Stimulation des VIII. Hirnnerven hervorgerufene. Dieser Effekt konnte teilweise durch den Noradrenalin-Antagonisten Dichlorisoprotenerol (β -Blocker) blockiert werden. Da die Noradrenalinwirkung nach Blockade der Acetylcholinrezeptoren durch Atropin unverändert blieb, kam YAMAMOTO weiterhin zu der Schlußfolgerung, daß die noradrenalinsensitiven Wirkorte sich funktional von den Acetylcholinrezeptoren unterscheiden und daß die Noradrenalinwirkung nicht indirekt über die Freisetzung von Acetylcholin erfolgt. Die alternative Möglichkeit, daß nämlich Acetylcholin durch Freisetzung von Noradrenalin wirkt, wurde aufgrund des unterschiedlichen,

charakteristischen zeitlichen Verlaufs der Acetylcholinwirkung gegenüber der des Noradrenalins ausgeschlossen. Diese Befunde sprechen für eine direkte, voneinander unabhängige Wirkung von Acetylcholin und Noradrenalin. Die Wirkung anderer biogener Amine wurde nicht untersucht. Daher wurde die Möglichkeit, daß ein anderes biogenes Amin als Noradrenalin der Transmitter an einigen der untersuchten Synapsen ist und daß Noradrenalin eine gewisse Affinität zu den Rezeptoren dieser Synapsen hat, nicht ausgeschlossen.

MATSUOKA et al. (1973) untersuchten die Wirkung von L-DOPA (Dopamin-Agonist) und d-Amphetamin (Noradrenalin- und Dopamin-Agonist) auf evozierte Potentiale im Nucleus Deiters der Katze. Beide Substanzen wirkten excitatorisch. Analog zu den Untersuchungen zwischen YAMAMOTOS bzgl. möglicher Wechselwirkungen zwischen Noradrenalin und Acetylcholin stellten sie fest, daß die excitatorische Wirkung von L-DOPA von Scopolamin nicht beeinflußt wurde (die Physostigminwirkung wurde von Scopolamin blockiert). Aufgrund der Zeit bis zum Wirkungseintritt von L-DOPA wurde geschlossen, daß der beobachtete Effekt auf der Umwandlung zu Dopamin beruht.

Nachdem sich in verschiedenen Untersuchungen gezeigt hatte, daß Gamma-Aminobuttersäure (GABA) der inhibitorische Transmitter im vestibulo-okulären System bei Säugern ist und daß systemische oder mikroeletrophoretische Applikation des GABA-Antagonisten PicROTOXIN dieser Inhibition entgegenwirkt (BAKER et al., 1969; ITO et al., 1970; BAKER et al., 1972; PRECHT et al., 1973), wurde die Möglichkeit in Betracht gezogen, daß das inhibitorische intervestibuläre System ebenfalls GABAerg sein könnte.

PRECHT et al. (1973) kamen zu dem Ergebnis, daß bei der Katze die kommissurale Inhibition durch GABA und Glycin erfolgt. Sie stellten fest, daß die contralaterale Inhibition vestibulärer Neurone entweder durch PicROTOXIN bzw. Bicucullin (GABA-Antagonisten) oder durch Strychnin (Glycin-Antagonist) aufgehoben werden konnte, und daß nach kombinierter Injektion keine kommissurale Inhibition mehr nachweisbar war (vgl. auch PRECHT, 1974; BAKER, 1976; PRECHT, 1979 u. DIERINGER & PRECHT, 1979c).

DIAMANT (1954) untersuchte die Wirkung von Cholinesterasehemmern und Cholinomimetica auf das zentrale vestibuläre System beim Meerschweinchen. Aufgrund der anatomischen Verhältnisse erreichen, wie durch Färbung mit Vitalfarbstoffen nachgewiesen wurde, Substanzen bei intracarotidaler, unilateraler zentripetaler Injektion hauptsächlich Cerebellum, Pons cerebris und Medulla oblongata über die Arteria vertebralis. Aus Untersuchungen von FORSSMAN (1922) und SKOOG (1939) war bekannt, daß Forssmans Antigen (ein hämolytisches Serum) bei Anwendung dieser Injektionstechnik Symptome hervorruft – bezeichnet als intracarotidales zentripetales oder vestibuläres Syndrom – die denen nach unilateraler Labyrinthausschaltung gleichen (Kopfschräghaltung zur Seite der Injektion, Rotation um die Körperlängsachse, Nystagmus). Die Cholinesterasehemmer Tabun, DFP, TEPP, E 600 und Eserin sowie die Cholinomimetica Methacholin und Carbachol rufen ebenfalls starke vestibuläre Symptome hervor. Unmittelbar nach Injektion kommt es zur Kopfschräghaltung zur unbehandelten Seite (Forssmans Antigen sowie Zerstörung der vestibulären Nuclei führen zur Rotation zur ipsilateralen Seite). Die Effekte sind dosisabhängig und reversibel. Sie treten nach prophylaktischer Injektion des Cholinolyticums Atropin nicht auf bzw. können durch nachträgliche Atropininjektion rückgängig gemacht werden. Nach Zerstörung der Vestibulariskerne läßt sich das vestibuläre Syndrom nicht auslösen. Parallel zum Auftreten der vestibulären Symptome nach Injektion von Tabun wurde die Cholinesteraseaktivität in verschiedenen Hirngebieten bestimmt. Dabei ergab sich, daß die Cholinesteraseaktivität auf der Seite der Injektion statistisch signifikant reduziert war. Im Vergleich zur unbehandelten Seite war die größte Reduktion in den vestibulären Kernen nachweisbar. Die Asymmetrie der Cholinesteraseaktivität war bei Tieren mit ausgeprägten Symptomen größer als bei solchen mit weniger schweren Symptomen. Aufgrund dieser Befunde kam DIAMANT zu folgenden Schlußfolgerungen: Acetylcholin ist vermutlich ein physiologischer excitatorischer Transmitter im zentralen vestibulären System. Für die excitatorische Wirkung spricht die nach intracarotidaler Injektion von Anticholinesterasen und Cholinomimetica auftretende Kopfschräghaltung und Rotation zur intakten

Seite, wie sie auch nach elektrischer Reizung der Vestibulariskerne beobachtet wird, während deren unilaterale Ausschaltung den gegenteiligen Effekt hat (d.h. z.B. Kopfschräghaltung zur Seite der Läsion). Da die Symptome (d.h. das vestibuläre Syndrom) nur ausgelöst werden können, wenn die Vestibulariskerne intakt sind, beruhen sie wahrscheinlich auf der bilateral asymmetrischen Aktivität der vestibulären Kerne. Dafür spricht auch die parallel dazu auftretende Asymmetrie der Cholinesteraseaktivität in den Vestibulariskernen.

Bei systemischer oder intracranieller Injektion haben Anticholinesterasen einen erheblichen Effekt auf den kompensierten Zustand. Beim Meerschweinchen (EPSHTEIN & SHIPOV, 1970; SCHAEFER et al., 1978) und bei der Katze (POMPEIANO, 1972) führt die Injektion der Cholinesterasehemmer Paraoxon und Eserin zum Wiederauftreten des Augennystagmus. Dieser Effekt wurde beim Meerschweinchen auch noch Monate nach Beendigung der Kompensation beobachtet. Bei der Katze beseitigt bzw. reduziert das Cholinolyticum Atropin den unmittelbar nach Labyrinthausschaltung auftretenden Nystagmus (YULES et al., 1966; GHELARDUCCI, 1972). Beim Frosch liegen dazu umfangreiche Untersuchungen von BIENHOLD & FLOHR (1980) und BIENHOLD (1981) vor. Der durch verschiedene Cholinesterasehemmer hervorgerufene dekomparatorische Effekt umfaßt alle Symptome, die für den Zustand unmittelbar nach Labyrinthektomie typisch sind; er ist dosisabhängig, reversibel und unabhängig vom Zeitintervall zwischen Ektomie bzw. Beendigung der Kompensation und Applikation der Pharmaka.

Weitere Untersuchungen über die Wirkung cholinерger, adrenerger und GABAerger Agonisten und Antagonisten auf den kompensierten Zustand beim Frosch finden sich bei ABELN et al., 1981a, 1981b; BIENHOLD et al., 1981; ABELN & FLOHR, 1982, 1983; FLOHR et al., 1985.

Aus den genannten Untersuchungen geht hervor, daß mit großer Wahrscheinlichkeit synaptische Veränderungen innerhalb des Hirnstamms bzw. der vestibulären Kerne bei der vestibulären Kompensation von großer Bedeutung sind und daß es sich

dabei möglicherweise um unterschiedliche Synapsentypen handelt. Dazu liegen bisher jedoch nur wenige systematische Untersuchungen vor. Die Hinweise aus der Literatur deuten auf cholinerge, adrenerge, GABAerge und dopaminerge Synapsen hin. Bisher wurde von BIENHOLD (1981) der Effekt von Cholinesterasehemmern auf den kompensierten Zustand untersucht.

Das dort beschriebene Phänomen der pharmakologisch induzierten Dekompensation kann wichtige Anhaltspunkte für die der Kompensation zugrundeliegenden physiologischen Veränderungen auf zellulärer Ebene liefern. Die vorliegende Arbeit hat das Ziel, mit dem gleichen experimentellen Ansatz systematisch den Effekt weiterer Pharmaka (siehe Übersicht unter 2.5) auf zentrale cholinerge, adrenerge, GABAerge und dopaminerge Transmissionssysteme zu untersuchen.

Die Einflußmöglichkeiten bestehen in einer direkten Wirkung auf Transmitter-Rezeptoren durch geeignete Agonisten bzw. Antagonisten oder in einer indirekten Wirkung über Beeinflussung der Transmitterfreisetzung, -speicherung oder -inaktivierung. Entsprechend lassen sich direkte bzw. indirekte Rezeptor-Agonisten und Rezeptor-Antagonisten unterscheiden.

Im Bereich der cholinergen Synapsen wurden, wie erwähnt, bereits verschiedene Cholinesterasehemmer (Anticholinesterasen) systematisch untersucht. Diese Substanzen führen zu

einer Anhäufung von natürlich freigesetztem Acetylcholin an cholinergen Rezeptoren. Es handelt sich dabei also um indirekte Rezeptor-Agonisten, deren Wirkung darauf beruht, daß sie das Enzym Acetylcholinesterase, das die Spaltung von Acetylcholin zu Acetat und Cholin katalysiert, hemmen. Cholinesterasehemmer hemmen sowohl die Acetylcholinesterase als auch die unspezifische, sogenannte Pseudocholinesterase. Für die vorliegende Untersuchung wurde daher noch die Anticholinesterase BW 284 berücksichtigt, bei der es sich um einen hochselektiven Hemmstoff der spezifischen Acetylcholinesterase handelt (USDIN, 1970).

Das Hauptinteresse galt jedoch den Substanzen mit direkter Wirkung auf den Rezeptor. Dabei stellte sich vor allem auch die Frage, ob direkte Rezeptor-Agonisten eine den Cholinesterasehemmern vergleichbare dekomparatorische Wirkung haben und ob im Gegensatz dazu Rezeptor-Antagonisten möglicherweise zu anderen, bisher unbekannten Effekten führen. Direkte Acetylcholinrezeptor-Agonisten oder Cholinomimetica sind Substanzen mit acetylcholinähnlicher Wirkung, die im Gegensatz zum Acetylcholin von den Cholinesterasen nur sehr langsam oder gar nicht gespalten werden und daher wesentlich länger wirken. Dabei ist zu unterscheiden zwischen synthetisch hergestellten Cholinestern (Carbachol, Methacholin, Bethanechol) und cholinomimetisch wirkenden Alkaloiden (Nicotin, Muscarin, Arecolin, Oxotremorin).

Die Wirksamkeit aller Cholinomimetica beruht zum größten Teil auf bestimmten strukturellen Beziehungen zum Ace-

tylcholin. Das gleiche gilt auch für die Acetylcholinrezeptor-Antagonisten oder Cholinolytica (Atropin, Scopolamin). Diese weisen zwar aufgrund ihrer Struktur eine hohe Affinität zum Rezeptor auf und sind in der Lage, Acetylcholin dort kompetitiv zu verdrängen, sie führen aber zu keiner Veränderung des postsynaptischen Membranpotentials. Somit kommt es zu einer Blockade der Acetylcholin-Rezeptoren.

Die noradrenerge Transmission läßt sich ebenfalls direkt und indirekt pharmakologisch beeinflussen. Der entscheidende Unterschied zum cholinergen System besteht im Inaktivierungsmechanismus des Noradrenalins, der hauptsächlich auf der Rückresorption über die präsynaptische Membran, gefolgt von erneuter Speicherung in den Vesikeln, beruht. Die enzymatische Spaltung durch Catechol-O-Methyltransferasen (COMT) und Monoamin-Oxidasen (MAO) ist von untergeordneter Bedeutung.

Entsprechend ist eine kurzfristige und effektive Beeinflussung der noradrenergen Transmission durch Hemmung der spaltenden Enzyme (analog zur Hemmung der Cholinesterasen bei der cholinergen Transmission) nicht möglich. Als direkte Rezeptor-Agonisten wurden Noradrenalin und Clonidin appliziert (Clonidin ist ein α -Rezeptor-Agonist; ein geeigneter "reiner" β -Agonist stand nicht zur Verfügung).

Das Alkaloid Ephedrin ist ein indirekter Agonist, der überwiegend durch Freisetzung von Noradrenalin aus den Speichervesikeln und durch Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme wirkt.

Phentolamin ist ein α -Rezeptor-Antagonist. Als β -Antagonist wurde Sotalol gewählt. Diese Substanz hat gegenüber anderen β -Antagonisten den Vorteil, daß sie keine lokal anästhetische Wirkung aufweist und nach intraventrikulärer Applikation keine peripheren Wirkungen hervorruft (SAXENA & BHARGAVA, 1976).

GABA und Dopamin haben das gleiche Inaktivierungsprinzip wie Noradrenalin. Es stehen aber jeweils direkt wirkende Rezeptor-Agonisten und -Antagonisten zur Verfügung. Das Alkaloid Muscimol ist ein hochwirksamer Agonist des GABA-Rezeptors; Picrotoxin, ebenfalls ein Alkaloid, wirkt antagonistisch.

Apomorphin, ein synthetisches Opiat, wirkt stark agonistisch am Dopamin-Rezeptor, während die Phenothiazinderivate Haloperidol und Perphenazin den Dopamin-Rezeptor blockieren.

2. Versuchstiere und Methoden

2.1 Vorgehensweise

Die Versuche wurden an chronisch labyrinthektomierten männlichen und weiblichen Grasfröschen durchgeführt. Die nach einseitiger Labyrinthektomie auftretenden statischen Symptome wurden durch Messung des Winkels der Kopfschräghaltung mit Hilfe einer fotografischen Methode quantifiziert; der Verlauf der Kompensation wurde in gleicher Weise verfolgt. Nach vollständiger bzw. partieller Kompensation erfolgte die intracisternale Injektion der unter 2.5 genannten Pharmaka. Die nach Injektion auftretenden Ausfallerscheinungen "Dekompensation" bzw. "Überkompensation" wurden wiederum anhand des Parameters "Kopfschräghaltung" quantitativ erfaßt.

2.2 Versuchstiere

Für die Untersuchung wurden adulte männliche und weibliche Grasfrösche (*Rana temporaria*) verwendet. Die Tiere wurden vor Versuchsbeginn durch Randomisieren aus einem größeren Kollektiv gewonnen.

Alle Tiere befanden sich in gutem Ernährungszustand. Die Fütterung erfolgte mehrmals wöchentlich mit Tauwürmern.

Während des Versuchs wurden die Tiere unter Laborbedingungen (Raumtemperatur 21 bis 23°C) gehalten. Je fünf Tiere befanden sich in zur Hälfte mit Schaumstoff ausgelegten Aquarien der Größe 45 x 35 x 25 cm.

2.3 Labyrinthektomie

Die Labyrinthektomie wurde in der für Frösche üblichen Weise vom Mundhöhlendach aus durchgeführt (EWALD, 1892). Der Frosch wurde unter Tricain-Anästhesie (3-Aminobenzoessäureäthylester 1 : 3000, percutan) in einem Sezierbecken fixiert und die Mundschleimhaut einige Millimeter weit aufgeschnitten, so daß das Os parabasale freigelegt werden konnte. Mit einem kleinen Bohrer wurde die Ohrhöhle geöffnet und das Otolithensäckchen zum Ausfließen gebracht. Ebenfalls mit Hilfe des Bohrers oder mit einer feinen Pinzette wurden dann die Bogengänge herausgezogen.

2.4 Registriertechnik

Der Neigungswinkel des Kopfes wurde jeweils anhand einer fotografischen Aufnahme ermittelt. Dazu wurde eine Apparatur verwendet, die aus einer Sofortbild-Nahaufnahmekamera und einem waagrecht ausgeloteten Teller, auf den der Frosch gesetzt wurde, bestand. Die Kamera und der Teller

waren auf einer optischen Bank so justiert, daß die seitlichen Ränder des Sofortbilds einen rechten Winkel mit dem Teller bildeten. Aufgrund dieser Anordnung ließen sich die Aufnahmen wie folgt auswerten: zunächst wurde eine Gerade durch die gut erkennbaren, starren inneren Augenwinkel des Frosches gezogen. Eine durchsichtige Millimeterfolie wurde nun so auf das Foto gelegt, daß eine senkrechte Linie der Folie mit dem seitlichen Bildrand zur Deckung gebracht wurde, während eine waagerechte Linie genau durch den Schnittpunkt der vorher eingezeichneten Geraden mit dem Bildrand verlief. Diese Linie bildete die Ankathete eines rechtwinkligen Dreiecks, die durch die Augenwinkel verlaufende Gerade war die Hypothenuse. Durch Fällen des Lots von der Hypothenuse auf die Ankathete konnten nun die Kathetenlängen ausgezählt und der Neigungswinkel über die Beziehung $\tan \alpha = \frac{\text{Gegenkathete}}{\text{Ankathete}}$ errechnet werden. Die Schräglage des Kopfes wurde zu folgenden Zeitpunkten gemessen: nach Labyrinthektomie (Initialdeviation), nach vollständiger bzw. partieller Kompensation (d.h. vor Applikation der Pharmaka), sowie in den aus den Tabellen 1 bis 23 zu entnehmenden Intervallen post injectionem. Für die Berechnung der Mittelwerte wurde die Geradehaltung des Kopfes mit "0°", die Kopfschräglage zur Seite der Labyrinthektomie (Dekompensation) als "+" und die Abweichung zur intakten Seite (Überkompensation) als "-" definiert.

2.5 Injektion

Alle applizierten Pharmaka wurden in Ringerlösung (0,65% NaCl) gelöst.

Die Konzentration der Injektionslösungen wurde so eingestellt, daß die applizierte Menge nicht über 20 µl lag.

Die gewählten Dosierungen wurden aufgrund von Vorversuchen festgelegt. Dabei wurde ein breiter Dosisbereich getestet. Bei diesen Versuchen ergab sich, daß keine der gewählten Substanzen Haltungsasymmetrien bei intakten Tieren erzeugt.

Folgende Substanzen wurden injiziert:

1. Cholinerge Transmission

1.1 Cholinesterasehemmer

- 1.1.1 1,5-bis(4-Allyl-dimethyl-ammoniumphenyl)-
pentan-3on-Dibromid (BW 284),
SIGMA A-9013,
0,5 mg/kg

1.2 Cholinomimetica

- 1.2.1 Arecolinhydrobromid,
SERVA 13851,
3 mg/kg
- 1.2.2 Carbachol (Carbamylcholinchlorid),
SIGMA C-4982,
0,25 mg/kg
- 1.2.3 Oxotremorinesquifumarat,
SERVA 77650,
0,25 mg/kg
- 1.2.4 (-)-Nicotin,
ROTH 8746,
2 mg/kg

- 1.2.5 DL-Muscarinchlorid,
SIGMA M-7756,
0,25 mg/kg
- 1.2.6 Bethanecholchlorid (Carbamyl- β -Methyl-
cholinchlorid),
SIGMA C-5259,
2 mg/kg
- 1.2.7 Methacholinchlorid (Mecholyl; Acetyl-
 β -Methylcholinchlorid),
SIGMA A-2251,
2 mg/kg

1.3 Cholinolytica

- 1.3.1 Atropinsulfat,
- 1.3.3 SERVA 77037,
1 mg/kg
- 1.3.2 Scopolaminhydrobromid,
- 1.3.4 SIGMA S-1875,
3 mg/kg

2. Noradrenerge Transmission

2.1 Noradrenalin-Agonisten

- 2.1.1 Noradrenalinhydrochlorid (Norepine-
phrinhydrochlorid),
EGA 17106-9,
0,075 mg/kg
- 2.1.2 1-Ephedrinsulfat,
SERVA 21022,
1,5 mg/kg
- 2.1.3 Clonidinhydrochlorid (Catapresan),
Boehringer Ingelheim,
0,6 mg/kg

2.2 Noradrenalin-Antagonisten

- 2.2.1 Phentolaminmethansulfonat (Regitin),
CIBA,
1,7 mg/kg
- 2.2.2 Sotalolhydrochlorid (Sotalex),
LAPPE,
1 mg/kg

3. GABAerge Transmission

3.1 GABA-Agonisten

- 3.1.1 Muscimol,
SERVA 29854,
0,4 µg/kg

3.2 GABA-Antagonisten

- 3.2.1 Picrotoxin,
SIGMA P-5753,
4 µg/kg

4. Dopaminerge Transmission

4.1 Dopamin-Agonisten

- 4.1.1 Apomorphinhydrochlorid,
SIGMA A-4393,
0,6 mg/kg

4.2 Dopamin-Antagonisten

- 4.2.1 Haloperidol (Haldol)
JANSSEN,
0,3 mg/kg
- 4.2.2 Perphenazin (Decentan),
MERCK,
0,5 mg/kg

5. Kontrollgruppe

Zur Sicherstellung, daß nicht schon die intracranielle Injektionstechnik (nachfolgend beschrieben) Ausfallserscheinungen hervorruft, wurde einer Kontrollgruppe von 20 Tieren, die nach unilateraler Labyrinthektomie vollständig kompensiert hatten, jeweils die Höchstmenge des Lösungsmittels (20 µl Ringerlösung; 0,65% NaCl) injiziert.

Die intracranielle Injektion erfolgte nach der bei BIENHOLD (1981) beschriebenen Methode. Zur Ruhigstellung wurde der Frosch mit Zellstoff umwickelt. Mit einem kleinen Hautschnitt wurde die Medianlinie der Wirbelsäule in der Occipitalregion freigelegt. Mit der Injektionsnadel (ACUFIRM Nr. 22) wurde nun in den IV. Ventrikel eingestochen. Diese Methode hat den Vorteil, daß das Tier sofort nach der Injektion fotografiert werden kann. Die applizierten Pharmaka zeigen oft schon in den ersten Minuten p.i. ihre Wirkung. Eine Injektion beim narkosierten Tier wäre daher nicht möglich gewesen.

2.6 Statistik

Der Höchstwert der Kopfdeviation wurde, wie aus den Tabellen 1 bis 23 zu entnehmen ist, innerhalb der Versuchsgruppen beim einzelnen Tier zu unterschiedlichen Zeitpunkten p.i. erreicht. Deshalb wurden nicht nur die Mittelwerte zu den einzelnen Meßzeitpunkten p.i. berechnet, sondern darüber hinaus der Mittelwert der jeweils maximalen Kopfschräghaltung innerhalb des angegebenen Zeitintervalls. Dieser Wert wird als "mittlere maximale Kopfdeviation" bezeichnet. Sofern ein dekompensatorischer Effekt vorlag, wurden die Mittelwerte zur besseren Veranschaulichung in Prozent der Initialdeviation angegeben.

Der Wert des Rezidivs wurde mit dem t-Test unter Zuhilfe-

nahme eines HP-25-Programms mit dem Wert der Initialdeviation verglichen. Waren die Werte bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $> 5\%$ ($p > 0,05$) nicht signifikant verschieden, wurde das Rezidiv als "vollständig" bezeichnet, bei Ablehnung selbst auf dem $0,1\%$ -Niveau ($p > 0,001$) als "nicht vollständig".

Im Falle der sog. Überkompensation wurde sowohl auf die Angabe "Prozent der Ausgangsschräglage" als auch auf den Gruppenvergleich mittels t-Test verzichtet.

3. Ergebnisse

3.1 Cholinerge Transmission

3.1.1 Cholinesterasehemmer

3.1.1.1 BW 284

Neun Versuchstieren (fünf männlich, vier weiblich), davon sechs rechtsseitig und drei linksseitig labyrinthektomiert, wurde der irreversible Cholinesterasehemmer BW 284 in einer Dosierung von 0,5 mg/kg appliziert.

Nach einer Kompensationszeit von 148 bis 211 Tagen betrug die Kopfhaltung vor der Injektion im Mittel $1,0^\circ \pm 2,1^\circ$ SD. Die Injektion führte zu einem Wiederauftreten aller posturalen und dynamischen Ausfallserscheinungen.

Innerhalb eines Zeitraumes von 60 Min. p.i. erreichte die maximale Kopfdeviation einen Mittelwert von $37,4^\circ \pm 5,0^\circ$ SD, das sind $99,2\% \pm 16,6\%$ der Ausgangsschräglage, die $38,3^\circ \pm 6,5^\circ$ SD betragen hatte.

Das Rezidiv ist als vollständig anzusehen.

Der Effekt war reversibel; 180 Minuten p.i. war der vor Injektion vorhandene Kompensationsgrad wiederhergestellt.

Vergleiche auch Tabelle 1 und Abbildung 1.

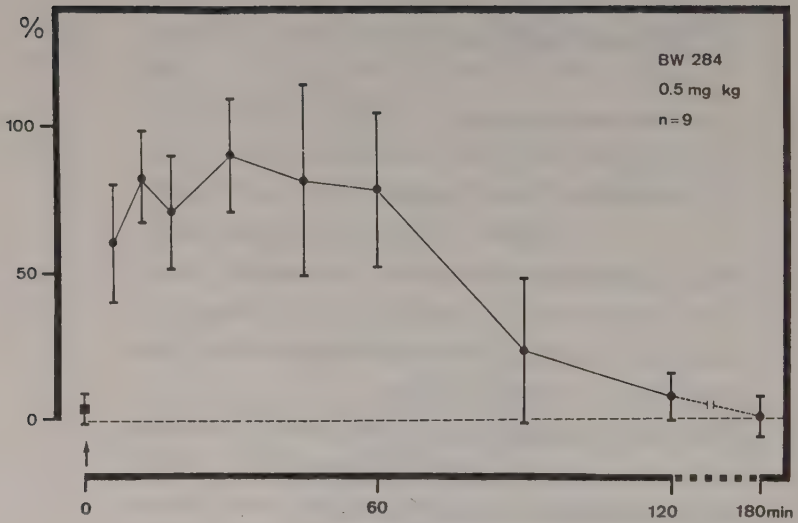


Abbildung 1: Dekompensatorischer Effekt von BW 284 nach intracranieller Injektion.

Die Mittelwerte (+ SD) sind in Prozent der initialen Kopfschräghaltung nach unilateraler Labyrinthektomie angegeben.

Nr.	Tage	Dev.		Zeit post injectionem			
		akut	chron.	5'	10'	15'	30'
1	211	30,4	-2,5	16,7	30,4	25,2	25,2
2	211	36,3	0,0	29,1	32,2	29,7	38,2
3	204	48,9	1,0	36,6	47,7	45,0	37,4
4	204	37,7	-1,7	30,4	33,9	24,2	29,7
5	196	42,4	1,3	14,8	30,4	32,7	31,6
6	148	42,0	2,2	28,5	38,7	33,0	33,3
7	148	29,7	2,9	21,5	21,8	22,5	39,6
8	148	33,6	2,5	9,7	21,1	18,2	32,2
9	168	43,5	3,6	18,2	26,6	12,9	35,5
$\bar{x}$		38,3	1,0	22,8	31,4	27,0	33,6
SD		6,45	2,09	8,78	8,29	9,40	4,57
SE		2,15	0,69	2,93	2,76	3,13	1,52
$\bar{x}$ (%)	100	3,6	59,5	81,9	70,7	89,8	
SD		5,38	20,01	14,76	18,85	19,16	
SE		1,79	6,67	4,92	6,29	6,39	

Tabelle 1: Ergebnisse der Versuchsgruppe BW 284

Tage	= Kompensationszeit in Tagen .
Dev. akut	= Initialdeviation nach einseitiger Labyrinthektomie, gemessen in Winkelgraden.
Dev. chron.	= Kopfhaltung nach erfolgter Kompensation vor Applikation von BW 284, gemessen in Winkelgraden.

Zeit post injectionem						
45'	60'	90'	120'	180'	Max.	% (Max.)
21,5	12,9	-1,0	1,4	-0,6	30,4	100,0
35,5	31,6	2,9	-1,3	2,2	38,2	105,2
29,7	32,2	23,9	7,1	-2,2	47,7	97,6
8,5	22,5	-0,8	0,6	-1,0	33,9	89,9
28,5	33,0	30,4	9,3	4,1	33,0	77,8
34,4	28,8	11,3	2,2	0,0	38,7	92,1
40,6	38,9	1,0	1,6	-1,0	40,6	136,7
35,5	34,4	8,9	1,8	-0,8	35,5	105,7
38,2	30,4	12,9	7,3	7,7	38,2	87,8
30,3	29,4	9,9	3,3	0,9	<u>37,4</u>	
9,97	7,60	11,12	3,62	3,18	5,04	
3,32	2,53	3,71	1,21	1,06	1,68	
81,2	78,3	23,3	8,0	2,1		<u>99,2</u>
31,99	26,00	25,11	8,08	7,53		16,63
10,66	8,67	8,37	2,69	2,51		5,54

Tabelle 1: Fortsetzung

Max.	=	Maximale Kopfdeviation innerhalb des Untersuchungszeitraums von 180 Minuten.
% (Max.)	=	Maximale Kopfdeviation in Prozent der Initialdeviation nach unilateraler Labyrinthektomie (Dev. akut).

3.1.2 Cholinomimetica

3.1.2.1 Arecolin

Arecolinhydrobromid (3 mg/kg) wurde neun Fröschen (fünf männlich, vier weiblich) appliziert. Diese hatten nach einer Kompensationszeit von 86 bis 139 Tagen eine mittlere Kopfhaltung von $0,2^\circ \pm 1,8^\circ$ SD erreicht, somit war die Kompensation als vollständig anzusehen.

Nach Injektion kam es zum Wiederauftreten aller Ausfallserscheinungen.

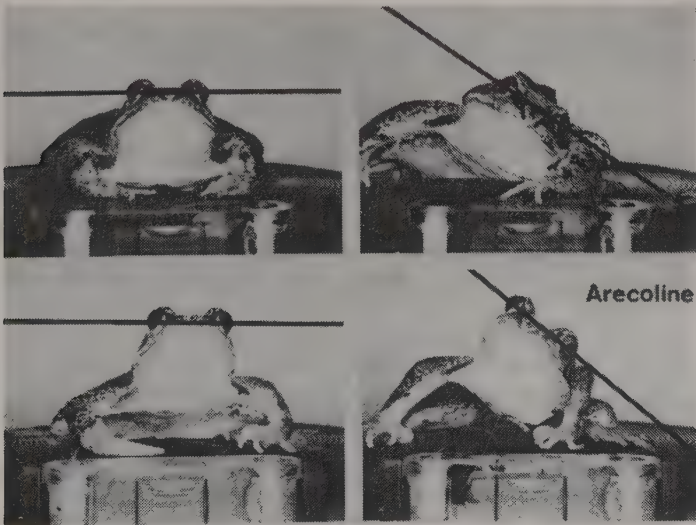


Abb. 2: Dekompensatorische Wirkung von Arecolin

Die Abbildung zeigt einen Frosch vor Labyrinthektomie, unmittelbar nach unilateraler Labyrinthektomie, nach Kompensation und nach Injektion von 3 mg/kg Arecolin.

Bei allen Versuchstieren erreichte die Kopfschräghaltung ihren Maximalwert innerhalb von 60 Minuten p.i.; dieser betrug im Mittel $31,5^\circ \pm 5,4^\circ$ SD, das sind $92,6\% \pm 19,1\%$ SD der Ausgangsschräglage, die $34,5^\circ \pm 5,3^\circ$ SD betrug.

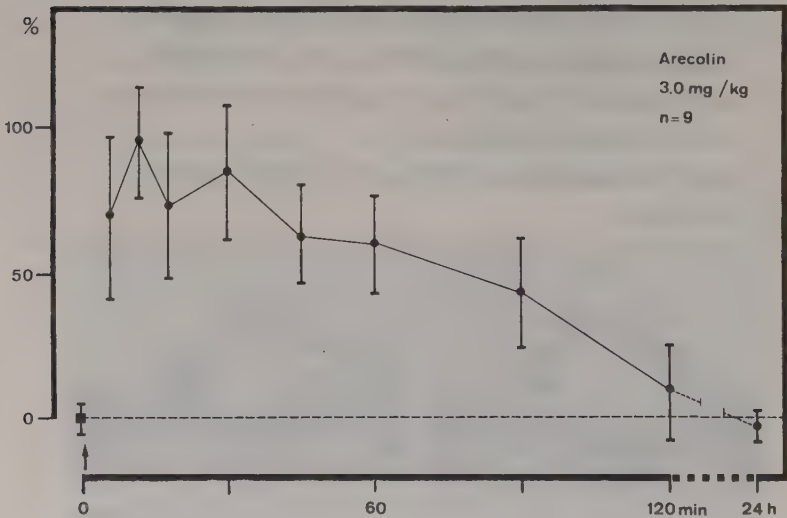


Abb. 3: Dekompensatorischer Effekt von Arecolin nach intracranieller Applikation.

Die Mittelwerte ($\pm$ SD) sind in Prozent der initialen Kopfschräghaltung nach unilateraler Labyrinthektomie angegeben.

Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 10 % ist das Rezidiv als vollständig anzusehen.

120 Minuten p.i. lag die Kopfdeviation noch bei $8,5^{\circ} \pm 9,8^{\circ}$ SD ($14,5\% \pm 16,9\%$ SD des Wertes vor Injektion), nach 24 Stunden mit $-0,9^{\circ} \pm 1,6^{\circ}$ SD wieder im Bereich des Ausgangswertes.

Vergleiche auch Tabelle 2 und die Abbildungen 2, 3 und 13.

Nr.	Tage	Dev.		Zeit post injectionem			
		akut	chron.	5'	10'	15'	30'
1	139	33,3	0,7	31,6	39,6	39,2	37,7
2	139	45,8	1,9	20,4	31,0	32,7	32,7
3	134	33,9	-1,6	36,1	36,6	33,9	26,7
4	134	33,9	-2,9	12,5	25,9	18,9	23,2
5	86	29,7	0,7	16,7	30,4	25,2	30,4
6	86	29,8	0,6	21,8	28,5	21,2	35,0
7	109	30,4	1,8			19,7	23,9
8	102	40,1	-1,5			23,6	21,8
9	93	33,9	2,5			11,3	22,5
	$\bar{x}$	34,5	0,2	23,2	32,0	25,1	28,2
	SD	5,30	1,94	8,98	5,14	8,73	5,92
	SE	1,77	0,61	3,67	2,10	2,91	1,97
	$\bar{x}$ (%)	100	0,8	68,7	94,9	73,1	83,5
	SD		5,30	27,97	19,40	25,00	22,3

Tabelle 2: Ergebnisse der Versuchsgruppe Arecolin

Tage	=	Kompensationszeit in Tagen.
Dev. akut	=	Initialdeviation nach einseitiger Labyrinthektomie, gemessen in Winkelgraden.
Dev. chron.	=	Kopfhaltung nach erfolgter Kompensation vor Injektion von Arecolin, gemessen in Winkelgraden.

45'	Zeit post injectionem				24 h	Max.	% (Max.)
	60'	90'	120'				
20,4	17,5	13,7	3,2	-1,6	39,6	118,9	
29,1	25,2	22,5	21,8	-2,5	32,7	71,4	
24,6	24,6	5,7	6,5	1,3	36,6	108,0	
9,2	8,9	5,7	3,3	0,0	25,9	74,4	
18,9	21,9	14,4	3,2	-2,9	30,4	102,4	
22,4	16,7	11,9	-1,3	-0,6	35,0	117,9	
	15,2	10,5	0,0		23,9	78,6	
32,2	33,3	23,9	14,0	-2,2	33,3	83,0	
17,5	23,2	25,9	25,9	1,0	25,9	78,4	
21,8	20,7	14,9	8,5	-0,9	<u>31,5</u>		
7,14	7,05	7,58	9,78	1,61	5,36		
2,53	2,35	2,53	3,26	0,57	1,79		
61,9	59,7	42,6	14,4	-3,2		<u>92,6</u>	
16,7	16,9	19,1	16,9	5,3		19,11	

Tabelle 2: Fortsetzung

Max. = Maximale Kopfdeviation innerhalb des Untersuchungszeitraums.

% (Max.) = Maximale Kopfdeviation in Prozent der Initialdeviation nach unilateraler Labyrinthektomie (Dev. akut).

3.1.2.2 Carbachol

Sechs männlichen Fröschen, vier rechtsseitig und zwei linksseitig ektomiert, wurde Carbachol in einer Dosierung von 0,25 mg/kg appliziert.

Die Kompensationszeit betrug 36 bis 62 Tage, die Ausgangsschräglage vor Injektion $0,9^\circ \pm 1,8^\circ$ SD.

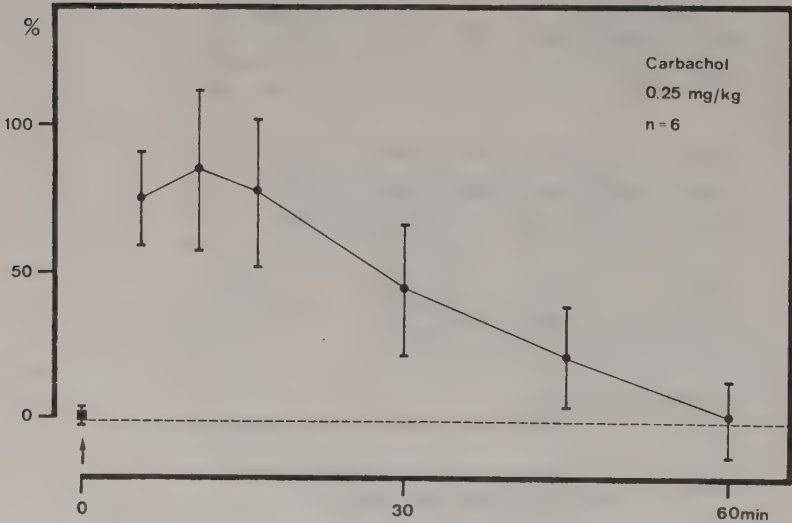


Abb. 4: Dekompensatorischer Effekt von Carbachol nach intracranieller Applikation.

Die Mittelwerte ($\pm$ SD) sind in Prozent der initialen Kopfschräglage nach unilateraler Labyrinthektomie angegeben.

Das innerhalb von 60 Minuten p.i. auftretende Rezidiv war gekennzeichnet durch eine Kopfschräghaltung von $33,4^{\circ} \pm 8,4^{\circ}$ SD, bzw. $88,9\% \pm 26,6\%$ SD der Initialdeviation nach Labyrinthektomie, die $37,8^{\circ} \pm 4,5^{\circ}$ SD betrug.

Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 10 % sind die Mittelwerte nicht signifikant verschieden, das Rezidiv ist vollständig.

Nach 60 Minuten befand sich die Kopfhaltung mit $0,9^{\circ} \pm 4,3^{\circ}$ SD wieder im Bereich des Ausgangswertes vor Injektion.

Vergleiche auch Tabelle 3 und die Abbildungen 4 und 13.

Nr.	Tage	Dev.		Zeit post injectionem			
		akut	chron.	5'	10'	15'	30'
1	62	44,2	0,1	32,0	29,1	25,2	27,2
2	37	38,7	0,9	31,6	25,9	23,2	12,7
3	37	35,0	0,1	33,3	45,8	43,3	19,3
4	36	37,6	2,5	31,0	36,9	27,2	12,9
5	36	30,9	3,2	15,4	18,9	19,9	12,0
6	36	40,1	-1,7	26,6	34,4	33,5	18,7
$\bar{x}$		37,8	0,9	28,3	31,7	28,7	17,1
SD		4,53	1,78	6,73	9,25	8,47	5,87
SE		1,85	0,73	2,75	3,78	3,46	2,40
$\bar{x}$ (%)		100	1,4	74,6	84,8	76,8	44,9
SD			3,64	15,62	26,60	24,88	11,66

Tabelle 3: Ergebnisse der Versuchsgruppe Carbachol

Tage	=	Kompensationszeit in Tagen
Dev. akut	=	Initialdeviation nach einseitiger Labyrinthektomie, gemessen in Winkelgraden.
Dev. chron.	=	Kopfhaltung nach erfolgter Kompensation vor Injektion von Carbachol, gemessen in Winkelgraden.

Zeit post injectionem			Max.	% (Max.)
45'	60'	24 h		
5,7	0,0	5,7	32,0	72,4
-1,0	8,1	1,9	31,6	81,7
12,1	0,0	2,5	45,8	130,9
7,1	0,0		36,9	98,1
14,7	-5,0	-2,5	19,9	64,4
8,9	2,5	-1,3	34,4	85,8
7,9	0,9	1,3	<u>33,4</u>	
5,47	4,28	3,25	8,42	
2,23	1,75	1,46	3,44	
22,3	1,8	2,7		<u>88,9</u>
17,37	11,99	8,37		23,58

Tabelle 3: Fortsetzung

Max.	=	Maximale Kopfdeviation innerhalb des Untersuchungszeitraums.
% (Max.)	=	Maximale Kopfdeviation in Prozent der Initialdeviation nach unilateraler Labyrinthektomie (Dev. akut).

3.1.2.3 Oxotremorin

Oxotremorinsesquifumarat wurde acht Fröschen (vier männlich, vier weiblich) in einer Dosierung von 0,25 mg/kg injiziert. Die Kompensationszeit der fünf rechtsseitig und drei linksseitig labyrinthektomierten Tiere betrug 42 bis 86 Tage, die Kopfhaltung vor Injektion im Mittel $2,0^\circ \pm 2,1^\circ$ SD.

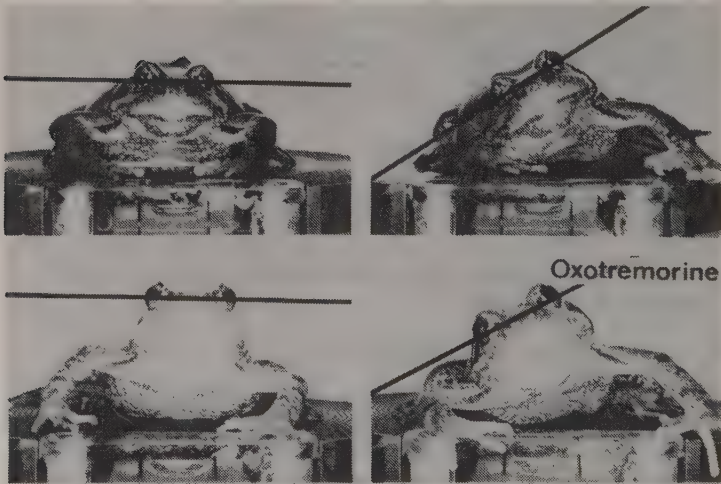


Abbildung 5: Dekompensatorische Wirkung von Oxotremorin.

Die Abbildung zeigt einen Frosch unmittelbar vor Labyrinthektomie, unmittelbar nach unilateraler Labyrinthektomie, nach Kompensation und nach intracranieller Injektion von 0,25 mg/kg Oxotremorin.

Innerhalb von 120 Minuten p.i. kam es zum Wiederauftreten aller Ausfallserscheinungen mit einer mittleren maximalen Kopfdeviation von $32,9^\circ \pm 4,2^\circ$ SD, das sind $89,1\% \pm 18,0\%$ SD der Ausgangsschräglage, die $38,4^\circ \pm 4,0^\circ$ SD betrug. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % sind die Mittelwerte nicht signifikant voneinander verschieden, das Rezidiv kann noch als vollständig angesehen werden. Die ursprüngliche Kopfhaltung war mit $1,7^\circ \pm 2,6^\circ$ SD nach 24 Stunden wiederhergestellt.

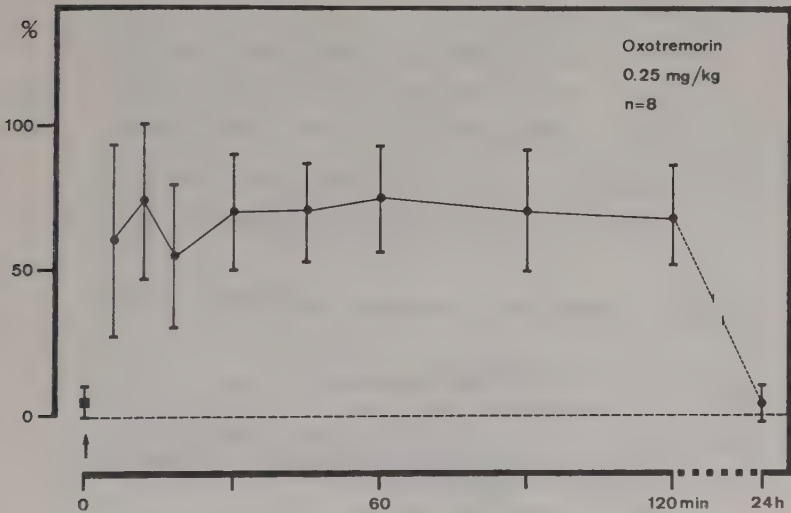


Abb. 6: Dekompensatorischer Effekt von Oxotremorin nach intracranialer Injektion.

Die Mittelwerte ($\pm$ SD) sind in Prozent der initialen Kopfschiefhaltung nach unilateraler Labyrinthektomie angegeben.

Nr.	Tage	Dev.		Zeit post injectionem			
		akut	chron.	5'	10'	15'	30'
1	44	40,6	5,2	27,9	31,0	32,7	
2	68	43,0	0,7	29,7	24,6		
3	60	38,2	2,5	21,1	26,6	16,7	18,2
4	42	42,7	4,1	12,9	18,2	25,2	29,1
5	46	38,7	2,9	29,1			
6	69	32,7	1,5	35,5	39,6	22,5	
7	87	38,2	0,6	16,0	29,7	26,6	30,4
8	86	32,7	-1,3	26,6		16,7	28,5
	$\bar{x}$	38,4	2,0	24,9	22,3	23,4	26,0
	SD	3,96	2,09	7,58	7,15	6,17	6,71
	SE	1,40	0,74	2,68	2,92	2,52	3,36
	$\bar{x}$ (%)	100	5,0	59,7	74,1	49,1	69,2
	SD		5,27	33,19	26,54	24,97	19,81

Tabelle 4: Ergebnisse der Versuchsgruppe Oxotremorin

Tage	=	Kompensationszeit in Tagen
Dev. akut	=	Initialdeviation nach einseitiger Labyrinthektomie, gemessen in Winkelgraden.
Dev. chron.	=	Kopfhaltung nach erfolgter Kompensation vor Applikation von Oxotremorin, gemessen in Winkelgraden.

Zeit post injectionem							
45'	60'	90'	120'	24 h	Max.	% (Max.)	
	31,6	37,1	32,2	4,9	37,1	91,4	
					29,7	69,1	
18,9	28,4	18,2	17,5	0,0	28,4	89,2	
28,5	28,5	18,2	24,6	1,3	28,5	66,7	
	20,4	32,2	35,0	4,9	35,0	90,4	
					39,5	120,8	
29,1	25,9	26,1	21,1	-0,6	30,4	79,6	
29,7	34,4	28,5	24,6	-0,6	34,4	105,2	
27,7	28,2	26,7	25,8	1,7	<u>32,9</u>		
6,45	4,82	7,57	6,63	2,61	4,21		
3,23	1,97	3,09	2,70	1,07	1,49		
70,8	74,1	70,1	67,3	4,06		<u>89,1</u>	
17,32	17,50	20,97	16,99	6,66		17,98	

Tabelle 4: Fortsetzung

Max.	=	Maximale Kopfdeviation innerhalb des Untersuchungszeitraums.
% (Max.)	=	Maximale Kopfdeviation in Prozent der Initialdeviation nach unilateraler Labyrinthektomie (Dev. akut).

3.1.2.4 Nicotin

Zehn Versuchstieren (drei männlich, sieben weiblich), je fünf rechts- bzw. linksseitig ektomiert, wurde Nicotin in einer Dosierung von 2 mg/kg injiziert.

Vor Injektion lag die Kopfhaltung im Mittel bei $4,3^{\circ} \pm 3,8^{\circ}$ SD. Dieser Wert wurde nach einer Kompensationszeit von 76 bis 135 Tagen erreicht.

Innerhalb von 180 Minuten p.i. kam es zum Wiederauftreten

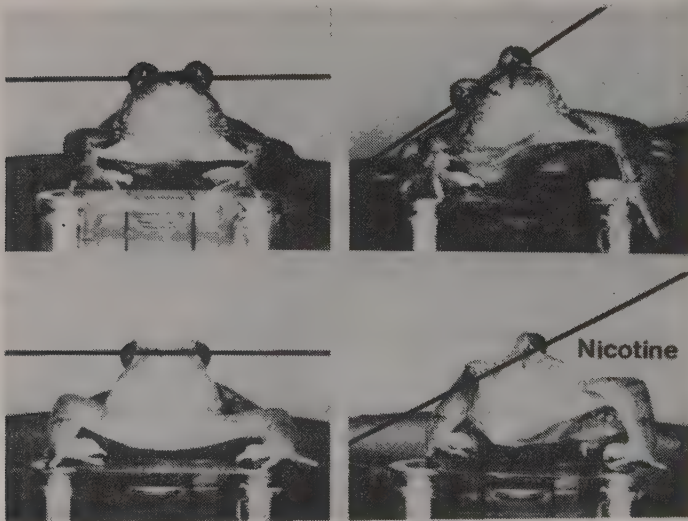


Abb. 7: Dekompensatorische Wirkung von Nicotin.

Die Abbildung zeigt das gleiche Tier vor Ektomie, unmittelbar nach unilateraler Labyrinthektomie, nach Kompensation und nach intracranieller Injektion von 2 mg/kg Nicotin.

aller Ausfallssymptome mit einer mittleren Kopfschräglage von $28,9^\circ \pm 5,4^\circ$ SD, das sind $82,4\% \pm 10,0\%$ SD der Ausgangsschräglage, die $35,1^\circ \pm 4,5^\circ$ SD betrug. Da die Mittelwerte bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % nicht signifikant verschieden sind, kann das Rezidiv noch als vollständig bezeichnet werden. Nach 48 Stunden lag die Kopfhaltung mit $5,4^\circ \pm 4,4^\circ$ SD wieder im Bereich der Schräglage vor Injektion. Vergleiche auch Tabelle 5 und die Abbildungen 7, 8 und 13.

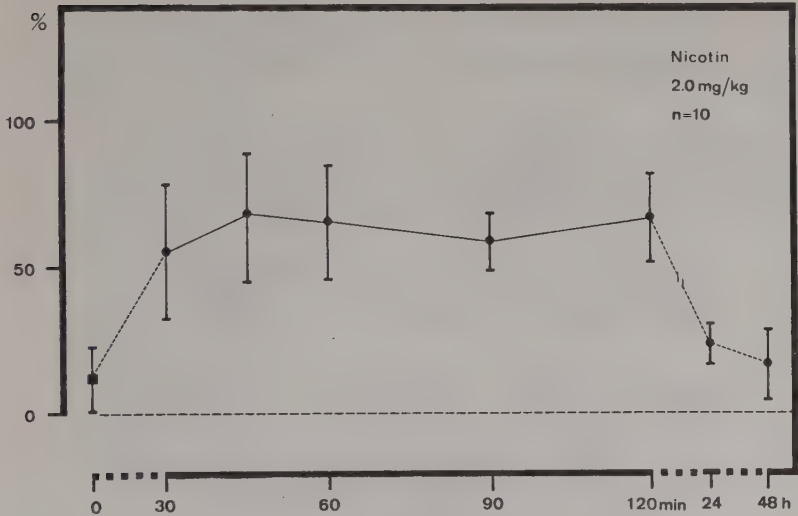


Abbildung 8: Dekompensatorische Wirkung von Nicotin nach intracranieller Injektion.

Die Mittelwerte ($\pm$ SD) sind in Prozent der initialen Kopfschräglage nach unilateraler Labyrinthektomie angegeben.

Zeit post injectionem				Max.	% (Max.)
90'	120'	180'	24 h		
	38,2	30,4		38,2	86,6
	21,1	27,2		27,2	81,7
17,5	19,7	19,7	4,3	19,7	57,3
17,5	27,9	18,9	8,9	27,9	79,7
21,1	24,6	27,2	6,2	27,2	84,7
	14,7	18,2		25,9	83,6
16,0	16,7	13,7	8,5	33,3	96,8
25,9			8,9	33,3	83,0
				23,8	83,5
26,6	25,9	32,7	12,9	32,7	86,9
20,8	23,6	23,5	8,2	<u>28,9</u>	
4,57	7,43	6,76	2,86	5,44	
1,87	2,63	2,38	1,17	1,72	
58,1	66,1	66,5	22,9		<u>82,4</u>
10,13	14,48	16,90	7,06		9,97

Tabelle 5: Fortsetzung

Max.	=	Maximale Kopfdeviation innerhalb des Untersuchungszeitraums.
% (Max.)	=	Maximale Kopfdeviation in Prozent der Initialdeviation nach unilateraler Labyrinthektomie (Dev. akut).

Nr.	Tage	Dev.		Zeit post injectionem		
		akut	chron.	30'	45'	60'
1	135	44,1	1,6	10,5	28,5	34,4
2	76	33,3	8,9	9,2		5,7
3	97	34,4	11,8	12,9	16,0	17,5
4	97	35,0	4,4	13,7	10,5	27,9
5	96	32,1	6,1	16,0	18,2	21,1
6	97	31,0	1,4	25,9	24,6	23,2
7	115	34,4	1,0	24,6	33,3	21,1
8	115	40,1	0,0	27,2	33,3	29,1
9	115	28,5	2,5	24,6	23,8	22,5
10	96	37,6	5,0	25,2	22,5	25,2
$\bar{x}$		35,1	4,3	19,0	23,4	22,8
SD		4,54	3,79	7,14	7,69	7,69
SE		1,44	1,20	2,26	2,56	2,43
$\bar{x}$ (%)		100	12,6	55,4	66,7	64,6
SD			11,18	22,81	20,98	18,99

Tabelle 5: Ergebnisse der Versuchsgruppe Nicotin.

Tage	=	Kompensationszeit in Tagen.
Dev. akut	=	Initialdeviation nach einseitiger Labyrinthektomie, gemessen in Winkelgraden.
Dev. chron.	=	Kopfhaltung nach erfolgter Kompensation vor Applikation von Nicotin, gemessen in Winkelgraden.

3.1.2.5 Muscarin

Acht männlichen und drei weiblichen Versuchstieren, vier rechts- und sieben linksseitig ektomiert, wurde DL-Muscarin-chlorid in einer Dosis von 0,25 mg/kg appliziert.

Nach einer Kompensationszeit von 53 bis 71 Tagen lag die Kopfhaltung vor Injektion bei $0,8^{\circ} \pm 2,1^{\circ}$ SD.

Die mittlere maximale Kopfdeviation wurde innerhalb von

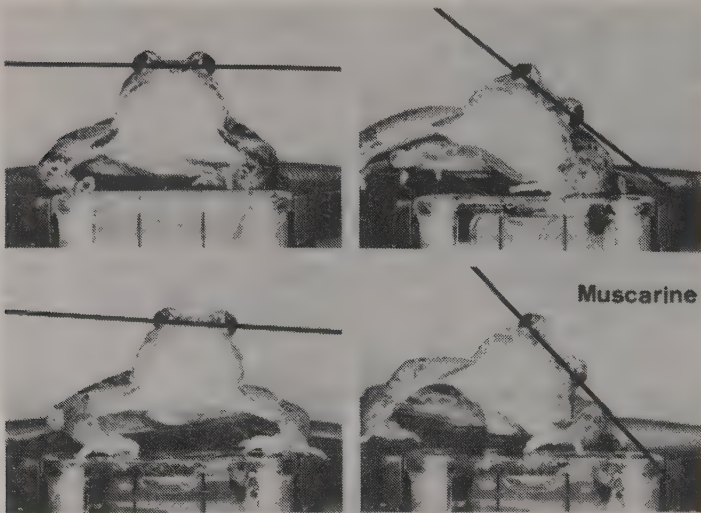


Abbildung 9: Dekompensatorische Wirkung von Muscarin.

Die Abbildung zeigt das gleiche Tier vor Ektomie, unmittelbar nach unilateraler Labyrinthektomie, nach Kompensation und nach Injektion von 0,25 mg/kg Muscarin.

30 Minuten nach Injektion erreicht und betrug $33,8^{\circ} \pm 7,4^{\circ}$ SD oder $83,5\% \pm 22,1\%$ SD der Ausgangsschräglage nach unilateraler Labyrinthektomie, die $41,0^{\circ} \pm 4,8^{\circ}$ SD betragen hatte. Auch hier sind die Mittelwerte bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % noch nicht als verschieden anzusehen. Nach 60 Minuten lag die Kopfhaltung mit $-1,9^{\circ} \pm 2,4^{\circ}$ SD (leichte Überkompensation) wieder im Bereich der Ausgangshaltung. Vergleiche auch Tabelle 6 und die Abbildungen 9, 10 und 13.

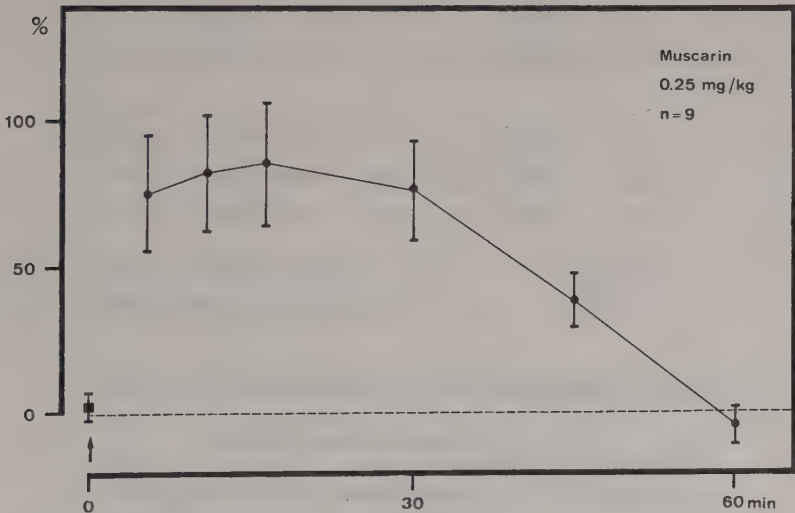


Abbildung 10: Dekompensatorische Wirkung von Muscarin nach intracranieller Injektion. Die Mittelwerte ($\pm$ SD) sind in Prozent der initialen Kopfschräglage nach unilateraler Labyrinthektomie angegeben.

Nr.	Tage	Dev. . .		Zeit post injectionem			
		akut	chron.	5'	10'	15'	30'
1	69	37,7	3,2	27,2			
2	71	42,4	-2,2	16,7	23,9	25,9	25,2
3	71	45,0	1,3	24,6		24,6	
4	66	37,1	4,8	40,1	42,4	47,7	37,1
5	69	45,0	2,2	40,6	36,6	42,0	40,6
6	66	37,1	1,5	37,7	36,4	33,5	33,5
7	69	37,7	0,8	23,6	23,2	32,2	19,3
8	69	33,3	-1,9	28,8	32,0	29,7	23,0
9	53	49,4	-1,2	29,1	28,5		
10	53	43,3	0,1	33,9	32,7	33,9	30,4
11	53	43,3	0,0	31,6	40,6	45,5	32,2
	$\bar{x}$	41,0	0,8	30,4	32,9	33,9	30,2
	SD	4,76	2,14	7,40	6,81	7,33	7,23
	SE	1,44	0,65	2,23	2,27	2,44	2,56
	$\bar{x}$ (%)	100	2,0	75,0	81,6	84,7	75,6
	SD		5,59	20,69	20,44	21,09	16,71

Tabelle 6: Ergebnisse der Versuchsgruppe Muscarin.

Tage	=	Kompensationszeit in Tagen.
Dev. akut	=	Initialdeviation nach einseitiger Labyrinthektomie, gemessen in Winkelgraden.
Dev. chron.	=	Kopfhaltung nach erfolgter Kompensation vor Applikation von Muscarin, gemessen in Winkelgraden.

Zeit post injectionem			Max.	% (Max.)
45'	60'	24 h		
			27,2	72,2
18,2	2,2		25,9	61,4
			24,6	54,7
8,8	-4,9	1,9	47,7	128,6
12,0	-1,3	-0,7	42,0	93,3
16,7	-3,8	5,7	37,7	101,6
18,0	0,0	1,0	32,2	85,4
13,7	-4,1	0,0	32,0	96,1
			29,1	58,9
16,7	-2,2	-1,6	33,9	72,3
18,2	-1,4	3,3	40,6	93,8
15,3	-1,9	1,4	<u>33,8</u>	
3,46	2,35	2,51	7,43	
1,22	0,83	0,95	2,24	
38,5	-5,2	3,6		<u>83,5</u>
8,66	6,37	6,46		22,14

Tabelle 6: Fortsetzung

Max.	=	Maximale Kopfdeviation innerhalb des Untersuchungszeitraums.
% (Max.)	=	Maximale Kopfdeviation in Prozent der Initialdeviation nach unilateraler Labyrinthektomie (Dev. akut).

3.1.2.6 Bethanechol

Acht Fröschen (sechs männlich, vier weiblich), davon einer rechtsseitig und sieben linksseitig ektomiert, wurde Bethanecholchlorid in einer Dosierung von 2 mg/kg appliziert. Nach einer Kompensationszeit von 35 bis 60 Tagen betrug die Kopfhaltung vor der Injektion im Mittel $2,3^{\circ} \pm 2,3^{\circ}$ SD.

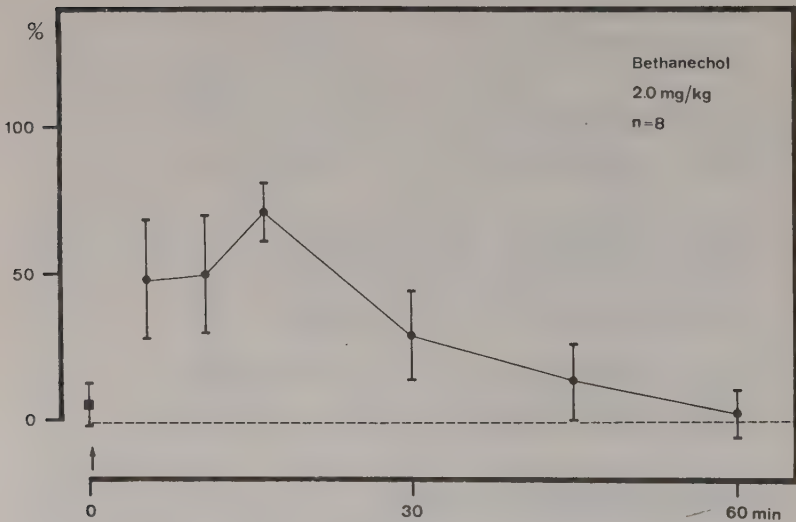


Abb. 11: Dekompensatorische Wirkung von Bethanechol nach intracranieller Injektion.

Die Mittelwerte ($\pm$ SD) sind in Prozent der initialen Kopfschräghaltung nach unilateraler Labyrinthektomie angegeben.

Innerhalb eines Zeitraums von 30 Minuten p.i. erreichte die maximale Kopfdeviation einen Mittelwert von $19,8^{\circ} \pm 4,8^{\circ}$ SD, das sind $58,4 \% \pm 11,3 \%$ SD der Ausgangsschräglage, die $33,8^{\circ} \pm 5,4^{\circ}$ SD betrug.

Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,1 % sind die beiden Mittelwerte noch als verschieden anzusehen, das Rezidiv ist also nicht vollständig.

Der Effekt war reversibel; 60 Minuten p.i. war der vor Injektion vorhandene Kompensationsgrad mit $1,1^{\circ} \pm 2,8^{\circ}$ SD wiederhergestellt.

Vergleiche auch Tabelle 7 und die Abbildungen 11 und 13.

Nr.	Tage	Dev.		Zeit post injectionem			
		akut	chron.	5'	10'	15'	30'
1	60	37,7	-1,5	18,2	9,5	18,9	3,8
2	35	35,5	4,6	19,7	17,5	17,4	9,7
3	35	24,6	-0,3	3,2	9,5	9,7	3,3
4	35	35,5	4,1	21,9	19,0	19,7	15,5
5	35	35,0	1,6	14,4	21,8	18,9	4,8
6	35	38,7	2,1	12,5	8,5	20,4	14,4
7	35	37,1	3,5	26,6	26,6	12,9	16,7
8	35	25,9	4,4	16,0	19,0	17,5	10,7
	$\bar{x}$	33,8	2,3	16,6	16,4	16,9	9,9
	SD	5,40	2,27	6,99	6,61	3,71	5,42
	SE	1,91	0,80	2,47	2,34	1,31	1,91
	$\bar{x}$ (%)	100	6,9	48,1	49,4	50,3	28,9
	SD		7,16	18,98	19,59	10,01	14,80

Tabelle 7: Ergebnisse der Versuchsgruppe Bethanechol.

Tage	=	Kompensationszeit in Tagen.
Dev. akut	=	Initialdeviation nach einseitiger Labyrinthektomie, gemessen in Winkelgraden.
Dev. chron.	=	Kopfhaltung nach erfolgter Kompensation vor Applikation von Bethanechol, gemessen in Winkelgraden.

Zeit post injectionem				
45'	60'	24 h	Max.	% (Max.)
0,0	3,2	0,6	18,9	50,1
0,0	4,6	0,0	19,7	55,5
0,7	-1,4	0,0	9,7	39,4
11,3	0,0	6,5	21,9	61,7
5,7	-2,9	5,0	21,8	62,3
1,9	3,6	0,0	20,4	52,7
7,8	3,2	2,9	26,6	71,7
7,3	-1,4	1,9	19,0	73,4
4,3	1,1	2,1	<u>19,8</u>	
4,27	2,84	2,51	4,76	
1,51	1,00	0,89	4,00	
13,1	2,5	6,1	<u>58,4</u>	
12,90	8,22	7,06	11,31	

Tabelle 7: Fortsetzung

Max.	=	Maximale Kopfdeviation innerhalb des Untersuchungszeitraums.
% (Max.)	=	Maximale Kopfdeviation in Prozent der Initialdeviation nach unilateraler Labyrinthektomie (Dev. akut).

3.1.2.7 Methacholin

Die Injektion von 2 mg/kg Methacholinchlorid erfolgte bei je vier männlichen und weiblichen Fröschen (zwei rechts- und sechs linksseitig labyrinthektomiert).

Die Kompensationszeit betrug 57 bis 130 Tage, und die mittlere Kopfhaltung der kompensierten Tiere lag bei $0,7^{\circ} \pm 2,7^{\circ}$ SD.

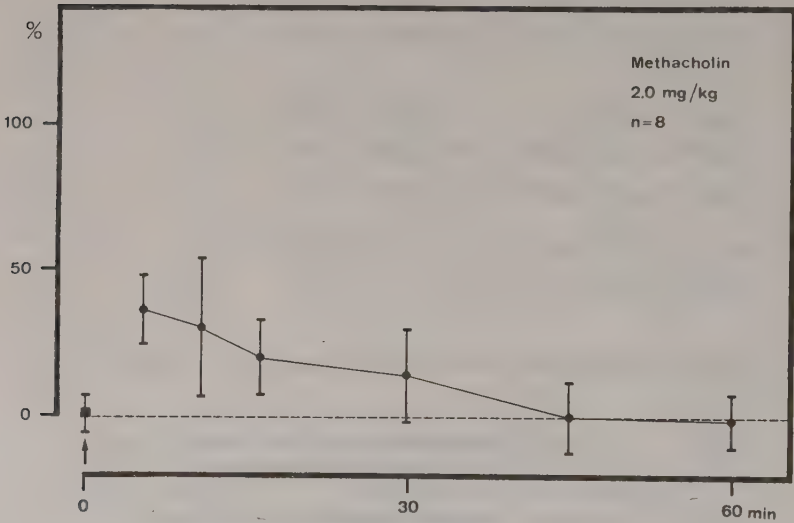


Abbildung 12: Dekompensatorische Wirkung von Methacholin nach intracranieller Injektion.

Die Mittelwerte ($\pm$ SD) sind in Prozent der initialen Kopfschräghaltung nach unilateraler Labyrinthektomie angegeben.

Innerhalb von 30 Minuten p.i. wurde eine mittlere maximale Kopfdeviation von $16,9^{\circ} \pm 7,3^{\circ}$ SD erreicht, das sind $41,1\% \pm 16,5\%$ SD der Ausgangsschräglage, die $41,0^{\circ} \pm 7,0^{\circ}$ SD betrug.

Auch bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,1 % sind die sind die beiden Mittelwerte als verschieden anzusehen, das Rezidiv ist also nicht vollständig.

Mit $0,6^{\circ} \pm 4,8^{\circ}$ SD lag die Kopfhaltung nach 45 Minuten wieder im Bereich des vor Injektion ermittelten Wertes.

Vergleiche auch Tabelle 8 und die Abbildungen 12 und 13.

Nr.	Tage	Dev.		Zeit post injectionem			
		akut	chron.	5'	10'	15'	30'
1	130	37,7	0,0	16,0	12,1	9,7	9,9
2	67	31,0	-1,2	10,6	0,6	3,2	-3,2
3	67	33,3	4,6	9,9	14,9	3,2	2,9
4	57	47,3	0,7	18,2	10,1	16,0	15,4
5	57	39,6	-2,7	15,2	27,9	13,7	12,5
6	67	41,5	0,5	17,3	7,3	7,8	7,8
7	67	51,1	4,8	24,6	24,6	13,1	5,7
8	67	46,2	-0,8	5,0	1,0	-2,5	-2,9
	$\bar{x}$	41,0	0,7	14,6	12,3	8,0	6,0
	SD	6,98	2,67	6,01	9,97	6,34	6,79
	SE	2,47	0,94	2,12	3,53	2,24	2,40
	$\bar{x}$ (%)	100	1,7	35,5	29,5	19,1	14,1
	SD		6,81	11,39	24,01	13,69	15,32

Tabelle 8: Ergebnisse der Versuchsgruppe Methacholin.

Tage	=	Kompensationszeit in Tagen.
Dev. akut	=	Initialdeviation nach einseitiger Labyrinthektomie, gemessen in Winkelgraden.
Dev. chron.	=	Kopfhaltung nach erfolgter Kompensation vor Applikation von Methacholin, gemessen in Winkelgraden.

Zeit post injectionem			Max.	% (Max.)
45'	60'	24 h		
3,2			16,0	42,4
-5,7	-2,2	0,0	10,6	34,2
1,6	2,2	3,6	14,9	44,7
0,8	0,0	-1,4	18,2	38,5
-3,6	2,9	-2,9	27,9	70,5
0,8	-1,4	2,2	17,3	41,7
10,1	2,9	6,3	24,6	48,1
-2,2	-8,2	-0,6	5,0	10,8
0,6	-0,5	1,0	<u>16,8</u>	
4,83	3,96	3,18	7,25	
1,71	1,49	1,20	2,56	
0,6	-1,2	2,4		<u>41,4</u>
11,55	9,09	7,31		16,46

Tabelle 8: Fortsetzung

Max. = Maximale Kopfdeviation innerhalb des Untersuchungszeitraums.

% (Max.) = Maximale Kopfdeviation in Prozent der Initialdeviation nach unilateraler Labyrinthektomie (Dev. akut).

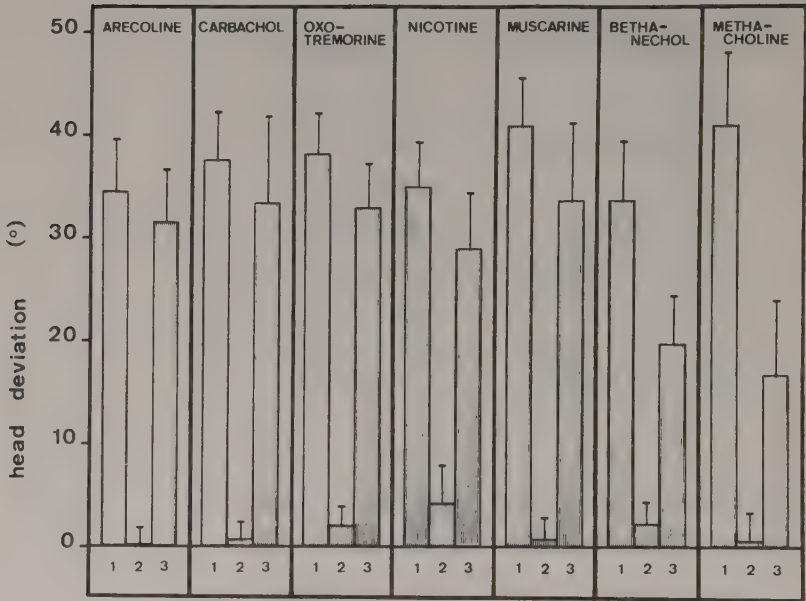


Abbildung 13: Dekompensatorischer Effekt der Cholinomimetica nach intracranieller Injektion.

Die Säulen zeigen die Kopfdeviation unmittelbar nach unilateraler Labyrinthektomie (1), nach vollständiger Kompensation (2) und nach Injektion der Pharmaka (3) (Mittelwerte in Winkelgraden + SD). Dosierung und Zahl der Versuchstiere: Arecolin = 3mg/kg (n=9), Carbachol = 0,25 mg/kg (n=6), Oxotremorin = 0,25 mg/kg (n=8), Nicotin = 2 mg/kg (n=10), Muscarin = 0,25 mg/kg (n=11), Bethanechol = 2 mg/kg (n=8) und Methacholin = 2 mg/kg (n=8).

3.1.3 Cholinolytica

Im Gegensatz zu den Acetylcholin-Agonisten ist hier nach Injektion der gegenteilige Effekt zu beobachten, d.h. ein als "Überkompensation" bezeichneter Symptomenkomplex. Diese Überkompensation ist gekennzeichnet durch eine Kopfschräghaltung zur intakten Seite in der gleichen Größenordnung, wie sie sonst nach unilateraler Labyrinthektomie zur deafferentierten Seite beobachtet wird (Abb. 16). Auch alle anderen Symptome sind ein Spiegelbild der ursprünglichen Ausfallserscheinungen (Abduktion der ipsilateralen Extremitäten, Adduktion der kontralateralen Extremitäten, Drehtendenz bei spontanen Lauf- und Sprungbewegungen und beim Schwimmen zur intakten Seite).

Die Wirkung der Cholinolytica Atropin und Scopolamin wurde jeweils an vollständig kompensierten Tieren und an Tieren untersucht, die erst teilweise kompensiert hatten.

3.1.3.1 Atropin (vollständige Kompensation)

Zehn Versuchstieren (vier männlich, sechs weiblich), davon drei linksseitig und sieben rechtsseitig ektomiert, wurde Atropinsulfat in einer Dosierung von 1 mg/kg injiziert.

Nach einer Kompensationszeit von 72 bis 98 Tagen betrug die Kopfhaltung im Mittel $1,7^{\circ} \pm 2,5^{\circ}$ SD. Die maximale Kopfdeviation zur kontralateralen Seite erreichte innerhalb

60 Minuten einen Mittelwert von $-27,3^{\circ} \pm 5,7^{\circ}$ SD.

Die Ausgangsschräglage nach Labyrinthektomie hatte $38,1^{\circ} \pm 8,4^{\circ}$ SD betragen.

24 Stunden p.i. war mit $1,7^{\circ} \pm 3,1^{\circ}$ SD der vor Injektion vorhandene Kompensationsgrad wiederhergestellt.

Vergleiche auch Tabelle 9 und die Abbildungen 14, 16 und 17.

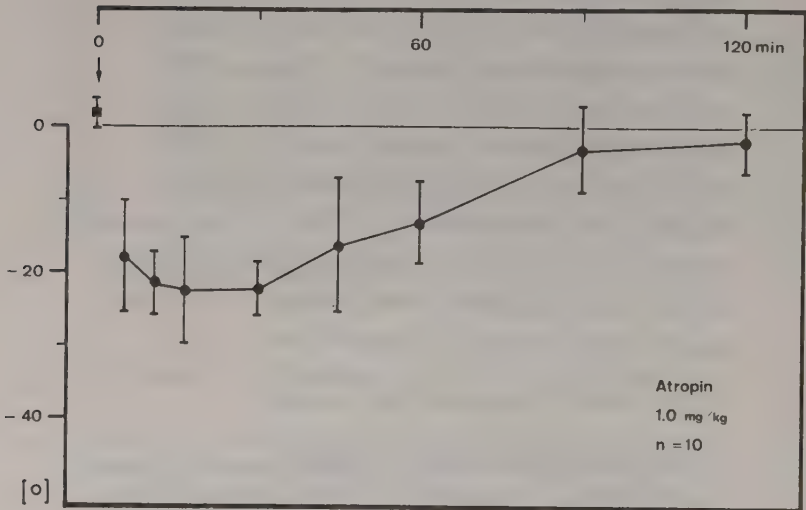


Abbildung 14: Wirkung von Atropin auf den kompensierten Zustand (vollständige Kompensation).

Die Mittelwerte ($\pm$ SD) der Kopfschräglage zur intakten, kontralateralen Seite sind in negativen Winkelgraden nach unten aufgetragen.

Nr.	Tage	Dev.		Zeit post injectionem			
		akut	chron.	5'	10'	15'	30'
1	98	53,5	5,8			-18,2	-17,5
2	99	27,3	1,9	-19,7	-22,5	-18,2	-15,2
3	99	37,6	6,2	-21,8	-29,1	-27,9	-16,0
4	90	40,1	0,4	-19,7	-19,7	-23,9	-38,2
5	91	42,8	-1,5	-33,3	-25,9	-20,4	-27,2
6	85	28,5	0,6	-10,6	-25,9	-27,2	-17,5
7	85	35,5	1,7	-21,1	-18,9	-23,2	-19,7
8	72	48,6	0,5	-13,7	-17,5	-24,6	-25,9
9	72	32,7	0,6	-10,5	-15,2	-19,7	-29,1
10	72	33,9	1,4	-10,5	-21,1	-21,8	-27,9
	$\bar{x}$	38,1	1,7	-17,9	-21,8	-22,5	-23,4
	SD	8,41	2,49	7,50	4,51	3,46	7,44
	SE	2,66	0,79	2,50	1,50	1,09	2,35

Tabelle 9: Ergebnisse der Versuchsgruppe Atropin
(vollständige Kompensation)

Tage	=	Kompensationszeit in Tagen.
Dev. akut	=	Initialdeviation nach einseitiger Labyrinthektomie, gemessen in Winkelgraden.
Dev. chron.	=	Kopfhaltung nach erfolgter Kompen- sation vor Applikation von Atropin, gemessen in Winkelgraden.

Zeit post injectionem					
45'	60'	90'	120'	24 h	Max.
-8,1	-12,9	7,3	3,3	7,3	-18,2
-19,7	-16,7	-5,0	-2,2	7,8	-22,5
0,6	-5,0	-4,9	-7,1	6,1	-29,1
-28,5	-14,0	-5,0	-1,9	-2,5	-38,2
-29,1	-23,9	-7,1	-3,2	0,0	-33,3
-14,4	-13,4	-11,3	-7,1	0,0	-25,9
-18,9	-11,3	-1,3	3,8	0,8	-23,2
					-25,9
-17,5	-8,9	1,0	-1,9	0,0	-29,1
-16,0				1,9	-27,9
-16,8	-13,3	-3,3	-2,0	1,7	<u>-27,3</u>
9,26	5,57	5,63	4,06	3,12	5,66
3,09	1,97	1,99	1,43	1,04	1,79

Tabelle 9: Fortsetzung

Max. = Maximale Kopfdeviation innerhalb
des Untersuchungszeitraums von 120 Minuten.

3.1.3.2 Scopolamin (vollständige Kompensation)

Scopolaminhydrobromid wurde acht Fröschen (vier männlich, vier weiblich; vier rechts- und vier linksseitig ektomiert) in einer Dosierung von 3 mg/kg appliziert. Die mittlere Kopfhaltung vor Injektion betrug $3,5^{\circ} \pm 2,5^{\circ}$ SD, die Kompensationszeit 78 bis 102 Tage.

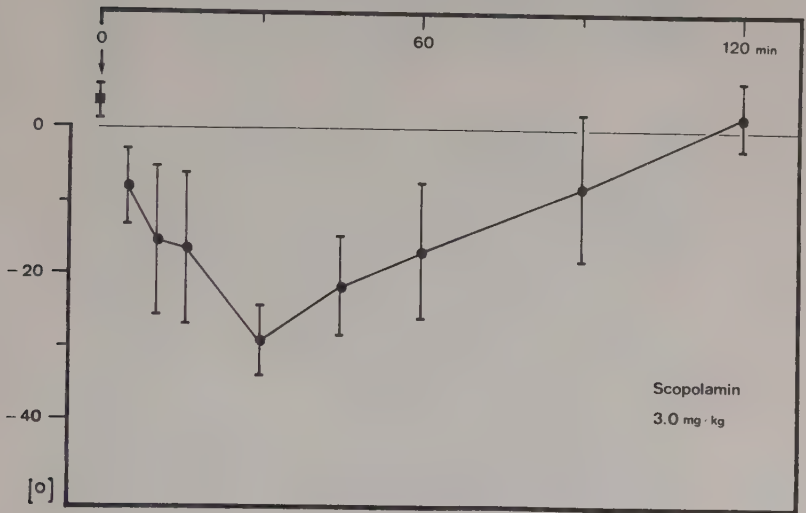


Abbildung 15: Wirkung von Scopolamin auf den kompensierten Zustand (vollständige Kompensation).

Die Mittelwerte ($\pm$ SD) der Kopfschräghaltung zur intakten, kontralateralen Seite sind in negativen Winkelgraden nach unten aufgetragen.

Innerhalb von 60 Minuten p.i. erreichte die maximale Kopfschräghaltung zur kontralateralen Seite $-32,0^{\circ} \pm 5,2^{\circ}$ SD.

Die Kopfdeviation nach Labyrinthektomie hatte $43,4^{\circ} \pm 3,5^{\circ}$ SD betragen.

120 Minuten p.i. hatten sich alle Symptome zurückgebildet.

Die Kopfhaltung zu diesem Zeitpunkt lag bei $2,0^{\circ} \pm 5,5^{\circ}$ SD, also im Bereich der Ausgangskopfhaltung.

Vergleiche auch Tabelle 10 und die Abbildungen 15, 16 und 17.

Nr.	Tage	Dev.		Zeit post injectionem			
		akut	chron.	5'	10'	15'	30'
1	102	42,0	1,7	8,1	-12,9	-13,1	-29,1
2	102	44,2	6,2	6,2	-5,1	-14,4	-29,7
3	102	46,9	4,3	1,6	-8,5	-1,4	-31,0
4	78	47,7	0,8	5,7	-15,2	-25,2	-31,0
5	81	36,6	0,3	0,7	-7,0	-21,1	-37,1
6	83	44,6	6,8	-42,0	-32,2	-41,5	-29,7
7	84	43,3	5,2	-11,3	-30,4	-29,1	-20,4
8	86	41,9	2,9	-15,4	-16,0	-23,9	-25,2
	$\bar{x}$	43,4	3,5	-7,4	-15,9	-16,2	-29,2
	SD	3,45	2,47	16,19	10,25	10,55	4,85
	SE	1,22	0,87	5,73	3,63	3,73	1,81

Tabelle 10: Ergebnisse der Versuchsgruppe Scopolamin (vollständige Kompensation)

Tage	=	Kompensationszeit in Tagen.
Dev. akut	=	Initialdeviation nach einseitiger Labyrinthektomie, gemessen in Winkelgraden.
Dev. chron.	=	Kopfhaltung nach erfolgter Kompensation vor Applikation von Scopolamin, gemessen in Winkelgraden.

Zeit post injectionem					
45'	60'	90'	120'	24 h	Max.
-24,6	-25,9	-19,7	0,0	0,0	-29,1
-22,5	-8,1	-2,9	14,0	2,9	-29,7
-25,2	-31,6	-20,4	0,0	3,8	-31,6
-8,5	-3,3	8,1	3,6	1,3	-31,0
-21,1	-19,7	-13,7	-0,7	0,0	-37,1
-29,7	-18,2	-7,8	-4,9	-2,5	-42,0
-13,7	-11,3	0,0	3,2	2,9	-30,4
-22,5	-16,0	-8,1	0,6	2,5	-25,2
-21,0	-16,8	-8,1	2,0	1,3	<u>-32,0</u>
6,76	9,27	9,80	5,51	1,96	5,21
2,39	3,28	3,47	1,95	0,65	1,84

Tabelle 10: Fortsetzung

Max. = Maximale Kopfdeviation innerhalb des Untersuchungszeitraums von 120 Minuten.

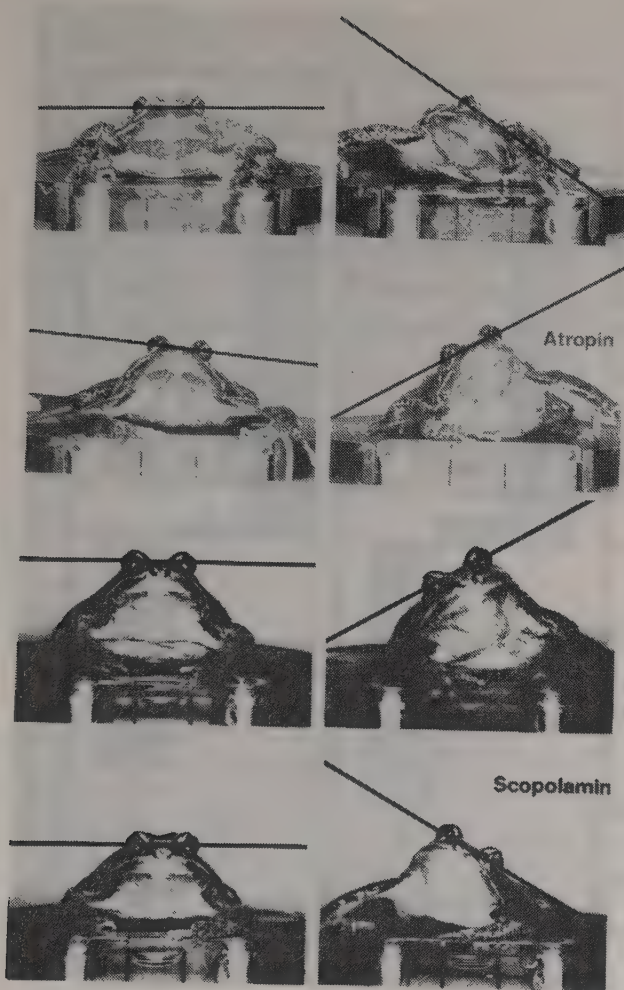


Abbildung 16: Wirkung der Cholinolytica Atropin und Scopolamin nach vollständiger Kompensation.

Die Abbildungen zeigen jeweils ein Tier vor Ektomie, unmittelbar nach unilateraler Labyrinthektomie, nach Kompensation und nach intracranieller Injektion von 1 mg/kg Atropin bzw. 3 mg/kg Scopolamin mit Kopfschräghaltung zur intakten Seite.

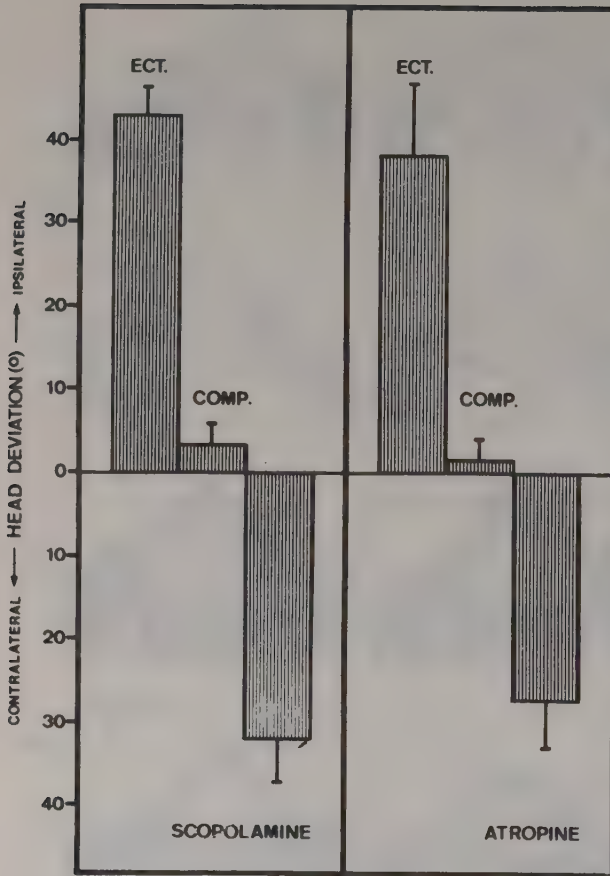


Abbildung 17: Wirkung der Cholinolytica Scopolamin und Atropin nach vollständiger Kompensation.

Die Säulen (Mittelwerte + SD) zeigen die Initialdeviation unmittelbar nach Labyrinthektomie (ECT.), die Kopfhaltung nach Kompensation (COMP.) und nach Applikation der Pharmaka.

3.1.3.3 Atropin (Teilkompensation)

In dieser Versuchsgruppe befanden sich zehn Frösche (neun männlich, einer weiblich; fünf rechtsseitig und fünf linksseitig ektomiert), die nach einer Kompensationszeit von 72 bis 98 Tagen noch eine mittlere Kopfschräghaltung von $18,2^\circ \pm$

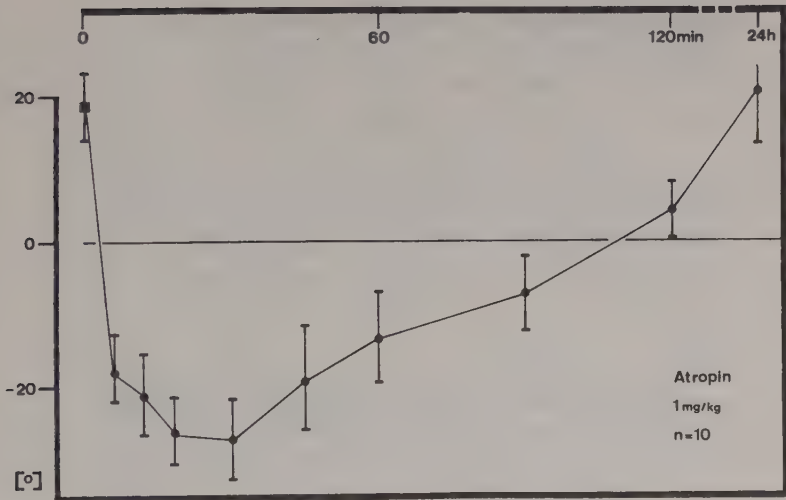


Abbildung 18: Wirkung von Atropin auf den Zustand nach partieller Kompensation.

Die Mittelwerte ($\pm$ SD) der Kopfschräghaltung zur intakten, kontralateralen Seite sind in negativen Winkelgraden nach unten aufgetragen.

5,2° SD aufwiesen, das entspricht in etwa der Hälfte der Ausgangsschräglage von $41,1^\circ \pm 7,2^\circ$ SD.

Die maximale Kopfdeviation zur kontralateralen Seite erreichte nach Injektion von 1 mg/kg Atropinsulfat innerhalb von 60 Minuten p.i. einen Mittelwert von $-28,7^\circ \pm 5,5^\circ$ SD.

Auch dieser Effekt war reversibel. Nach 24 Stunden betrug die Kopfhaltung wieder $21,1^\circ \pm 7,3^\circ$ SD, lag also wieder im Bereich der Schräglage vor Injektion.

Vergleiche auch Tabelle 11 und die Abbildungen 18 und 21.

Nr.	Tage	Dev.		Zeit post injectionem			
		akut	chron.	5'	10'	15'	30'
1	98	45,6	12,7		-16,7	-21,8	-24,6
2	85	49,4	9,5	-18,2	-27,2	-25,2	-25,9
3	72	35,5	19,8	-26,6	-22,5	-22,9	-35,5
4	72	36,6	21,7	-14,7	-26,7	-32,2	-22,5
5	72	41,0	25,6	-11,3	-14,7	-23,2	-20,4
6	72	30,9	24,2	-23,9	-20,4	-22,4	
7	72	37,1	13,3				-25,9
8	72	55,2	19,4	-20,4	-29,7	-34,4	-31,0
9	72	39,5	18,9	-14,7	-19,7	-29,7	-35,0
10	72	40,0	16,6	-17,5	-24,0	-23,2	-23,9
	$\bar{x}$	41,1	18,2	-18,4	-22,4	-26,1	-27,2
	SD	7,18	5,16	5,07	5,01	4,73	5,40
	SE	2,27	1,63	1,79	1,67	1,58	1,80

Tabelle 11: Ergebnisse der Versuchsgruppe Atropin
(Teilkompensation)

Tage	=	Kompensationszeit in Tagen.
Dev. akut	=	Initialdeviation nach einseitiger Labyrinthektomie, gemessen in Winkelgraden.
Dev. chron.	=	Kopfhaltung nach erfolgter Kompen- sation vor Applikation von Atropin, gemessen in Winkelgraden.

Zeit post injectionem					Max.
45'	60'	90'	120'	24 h	
-22,5	-11,3	-1,6	5,7	6,3	-24,6
-14,4	-4,9	-9,7	-1,4	21,8	-25,9
-14,4	-5,7			20,4	-35,5
-16,0	-21,1	1,4	7,6	21,8	-32,2
-15,2	-8,1	-7,8	11,3	32,2	-23,2
					-23,9
-18,2	-14,7	-10,6	5,1	13,7	-25,9
-23,2	-21,1	-13,4	1,6	32,0	-34,4
-37,7	-17,5		2,5	18,2	-37,7
-16,7		-12,1	2,2	23,2	-24,0
-19,8	-13,1	-7,7	4,3	21,1	<u>-28,7</u>
7,46	6,55	5,54	3,96	8,14	5,53
2,49	2,32	2,09	1,40	2,71	1,76

Tabelle 11: Fortsetzung

Max. = Maximale Kopfdeviation innerhalb
des Untersuchungszeitraums von
120 Minuten.

3.1.3.4 Scopolamin (Teilkompensation)

Neun Versuchstieren (vier männlich, fünf weiblich; zwei rechts- und sieben linksseitig ektomiert), die nach einer Kompensationszeit von 78 bis 104 Tagen noch eine mittlere Kopfschräghaltung von $16,0^\circ \pm 5,4^\circ$ SD aufwiesen, wurde 3 mg/kg Scopolaminhydrobromid appliziert.

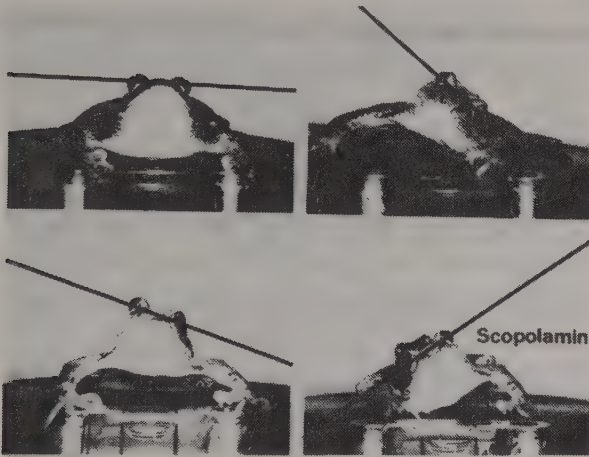


Abbildung 19: Wirkung der Cholinolytica nach partieller Kompensation am Beispiel des Scopolamins.

Die Abbildung zeigt das gleiche Tier vor Ektomie, unmittelbar nach linksseitiger Labyrinthektomie, nach partieller Kompensation und nach intracranieller Injektion von Scopolamin mit Kopfschräghaltung zur rechten, intakten Seite.

Die mittlere Kopfdeviation zur kontralateralen Seite erreichte innerhalb von 30 Minuten p.i. einen Maximalwert von $-25,7^\circ \pm 7,0^\circ$ SD. Die Ausgangsschräglage unmittelbar nach Labyrinthektomie hatte $43,0^\circ \pm 6,6^\circ$ SD betragen.

24 Stunden p.i. lag die Kopfhaltung bei $10,2^\circ \pm 8,6^\circ$ SD, also nur noch geringfügig unterhalb der Schräglage vor Injektion. Vergleiche auch Tabelle 12 und die Abbildungen 19, 20 und 21.

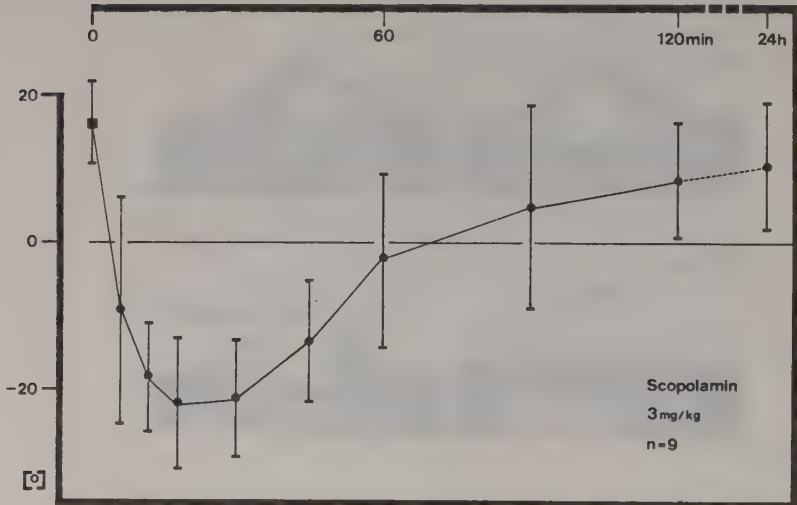


Abbildung 20: Wirkung von Scopolamin auf den Zustand nach partieller Kompensation.

Die Mittelwerte ($\pm$ SD) der Kopfschräghaltung zur intakten, kontralateralen Seite sind in negativen Winkelgraden nach unten aufgetragen.

Nr.	Tage	Dev.		Zeit post injectionem			
		akut	chron.	5'	10'	15'	30'
1	98	45,1	15,5	-35,0	-28,5	-29,1	-18,2
2	104	32,2	11,6	-17,5	-23,2	-14,0	-5,7
3	120	49,4	11,7	10,5	-21,1		
4	101	43,7	10,9	-15,2	-9,7	-24,6	-22,4
5	92	36,6	13,3	-3,2	-12,1	-13,4	-17,9
6	78	48,5	23,4	-2,9	-16,0	-13,7	-23,2
7	81	41,5	23,2	11,3	-8,1	-19,7	-25,9
8	85	37,7	11,8	-4,3	-19,7	-20,4	-21,8
9	87	52,0	22,4	-26,0	-27,9	-39,5	-33,0
	$\bar{x}$	43,0	16,0	-9,1	-18,5	-21,8	-21,0
	SD	6,57	5,44	15,66	7,51	9,09	7,81
	SE	2,19	1,81	5,22	2,50	3,21	2,76

Tabelle 12: Ergebnisse der Versuchsgruppe Scopolamin (Teilkompensation)

Tage	=	Kompensationszeit in Tagen.
Dev. akut	=	Initialdeviation nach einseitiger Labyrinthektomie, gemessen in Winkelgraden.
Dev. chron.	=	Kopfhaltung nach partieller Kompensation vor Injektion von Scopolamin, gemessen in Winkelgraden.

Zeit post injectionem					
45'	60'	90'	120'	24 h	Max.
-6,4	-3,3	-4,3	1,0	-5,0	-35,0
-1,0	8,9	11,3	7,8	7,8	-23,2
				14,7	-21,1
-18,2	-3,6	7,6	8,9	2,9	-24,6
-16,0	12,5	15,2	14,4	10,5	-17,9
-5,7	7,8	27,9	18,2	17,5	-23,2
-21,1	-18,9	-15,2	1,0		-25,9
-15,2	-3,6	5,0	17,5	10,5	-21,8
-25,4	-18,2	-9,2	-2,9	22,5	-39,5
-13,6	-2,3	4,8	8,2	10,2	<u>-25,8</u>
8,43	11,83	13,99	8,04	8,58	6,96
2,98	4,18	4,95	2,84	3,03	2,32

Tabelle 12: Fortsetzung

Max. = Maximale Kopfdeviation innerhalb
des Untersuchungszeitraums von
120 Minuten.

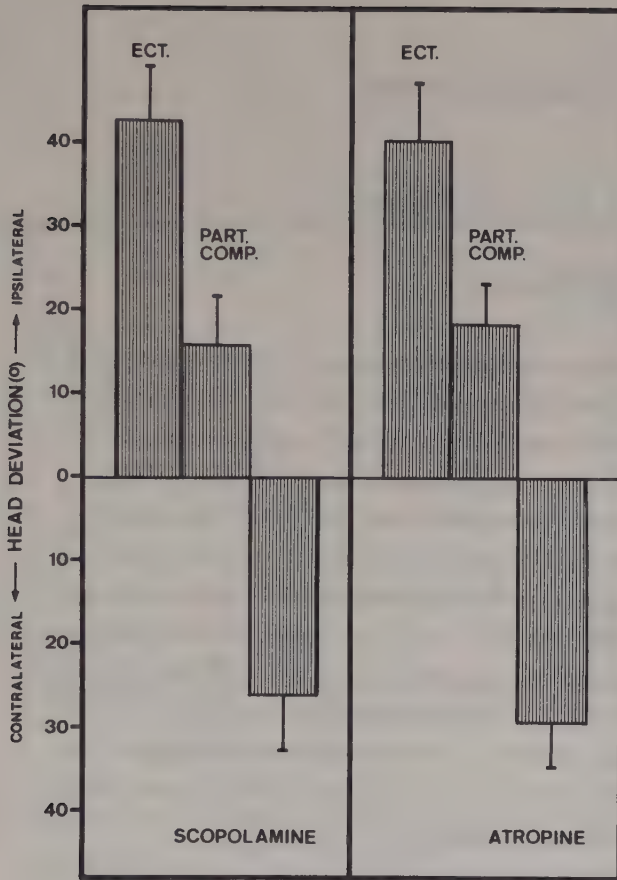


Abbildung 21: Wirkung der Cholinolytica Scopolamin und Atropin nach partieller Kompensation.

Die Säulen (Mittelwerte + SD) zeigen die Initialdeviation unmittelbar nach Labyrinthektomie (ECT.), die Kopfhaltung nach partieller Kompensation (PART. COMP.) und nach Applikation der Pharmaka.

3.2 Noradrenerge Transmission

3.2.1 Noradrenalin-Agonisten

3.2.1.1 Noradrenalin

Noradrenalinhydrochlorid wurde sieben Fröschen (drei männlich, vier weiblich; fünf rechts- und zwei linksseitig ekto- miert) in einer Dosierung von 0,075 mg/kg injiziert. Diese hatten nach einer Kompensationszeit von 141 bis 266 Tagen eine mittlere Kopfhaltung von $-1,4^{\circ} \pm 3,1^{\circ}$ SD erreicht. Nach Injektion kam es zum Wiederauftreten aller Ausfalls- erscheinungen. Bei allen Versuchstieren erreichte die Kopf- schräghaltung ihren Maximalwert innerhalb von 60 Minuten p.i.; dieser betrug im Mittel $32,9^{\circ} \pm 2,4^{\circ}$ SD, das sind 96,2 % $\pm 19,3$ % SD der Ausgangsschräglage, die $35,2^{\circ} \pm 6,8^{\circ}$ SD betrug. Selbst bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 10 % sind die Mittelwerte nicht als verschieden anzusehen, das Re- zidiv ist also vollständig.

Der Effekt war reversibel. 120 Minuten p.i. lag die Kopfhaltung wieder bei $1,0^{\circ} \pm 3,6^{\circ}$ SD.

Vergleiche auch Tabelle 13 und die Abbildungen 22 und 27.

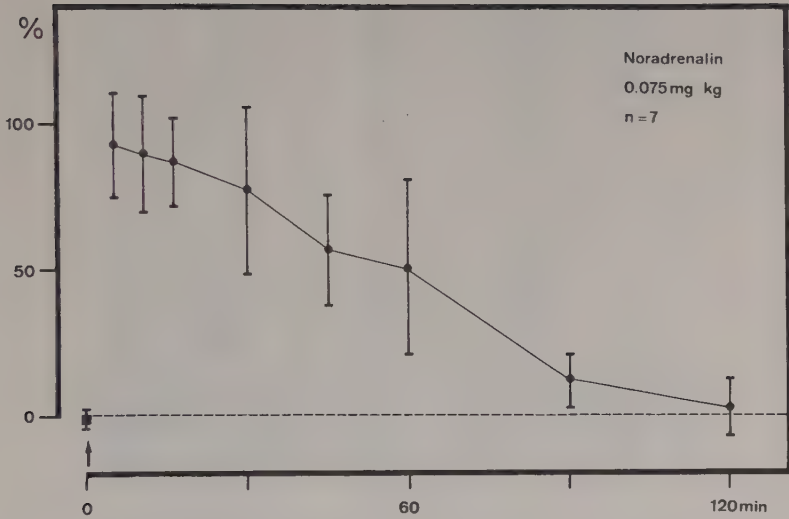


Abbildung 22: Dekompensatorische Wirkung von Noradrenalin nach intracranieller Injektion.

Die Mittelwerte ($\pm$ SD) sind in Prozent der initialen Kopfschräghaltung nach unilateraler Labyrinthektomie angegeben.

Nr.	Tage	Dev.		Zeit post injectionem			
		akut	chron.	5'	10'	15'	30'
1	266	44,4	-6,1	31,0	30,4	32,7	34,4
2	141	26,6	-5,3	31,6	33,9	29,1	34,4
3	172	42,8	0,0	33,0	29,8	31,0	25,6
4	172	30,0	-1,4	25,9	29,7	27,5	24,6
5	172	36,6	1,9	29,7	29,1	26,3	14,8
6	172	29,8	0,7	32,7	28,8	23,9	18,9
7	172	36,2	0,5	35,5	30,0	36,1	30,4
	$\bar{x}$	35,2	-1,4	31,3	30,2	29,5	26,3
	SD	6,78	3,11	3,01	1,70	4,12	7,51
	SE	2,56	1,18	1,14	0,64	1,56	2,84
	$\bar{x}$ (%)	100	-2,6	91,6	89,1	85,6	77,0
	SD		8,29	17,98	20,67	14,91	27,54
	SE		3,13	6,79	7,81	5,63	10,41

Tabelle 13: Ergebnisse der Versuchsgruppe Noradrenalin.

Tage	=	Kompensationszeit in Tagen.
Dev. akut	=	Initialdeviation nach einseitiger Labyrinthektomie, gemessen in Winkelgraden.
Dev. chron.	=	Kopfhaltung nach erfolgter Kompensation vor Injektion von Noradrenalin, gemessen in Winkelgraden.

Zeit post injectionem				Max.	% (Max.)
45'	60'	90'	120'		
9,3	5,1	1,4	-3,6	34,4	77,5
18,9	18,6	-0,8	-4,5	34,4	129,3
20,7	21,1	7,1	2,1	33,0	77,1
19,6	2,2	3,6	2,9	29,7	99,0
15,6	25,2	8,5	4,8	29,7	81,2
21,8	14,0	0,7	1,4	32,7	109,7
24,6	33,9	7,5	3,9	36,1	99,7
18,6	17,2	4,0	1,0	<u>32,9</u>	
4,95	11,12	3,72	3,63	2,42	
1,87	4,20	1,41	1,37	0,92	
55,6	49,6	11,6	2,6		<u>96,2</u>
19,23	31,52	8,88	11,05		19,33
7,27	11,91	3,36	4,18		7,31

Tabelle 13: Fortsetzung

Max.	=	Maximale Kopfdeviation innerhalb des Untersuchungszeitraums von 120 Minuten.
% (Max.)	=	Maximale Kopfdeviation in Prozent der Initialdeviation nach unilateraler Labyrinthektomie (Dev. akut).

3.2.1.2 Ephedrin

Elf Fröschen (vier männlich, sieben weiblich), davon sieben rechtsseitig und vier linksseitig ektomiert, wurde Ephedrin-sulfat in einer Dosierung von 1,5 mg/kg appliziert.

Nach einer Kompensationszeit von 101 bis 211 Tagen betrug die Kopfhaltung vor Injektion im Mittel $1,8^\circ \pm 1,3^\circ$ SD.

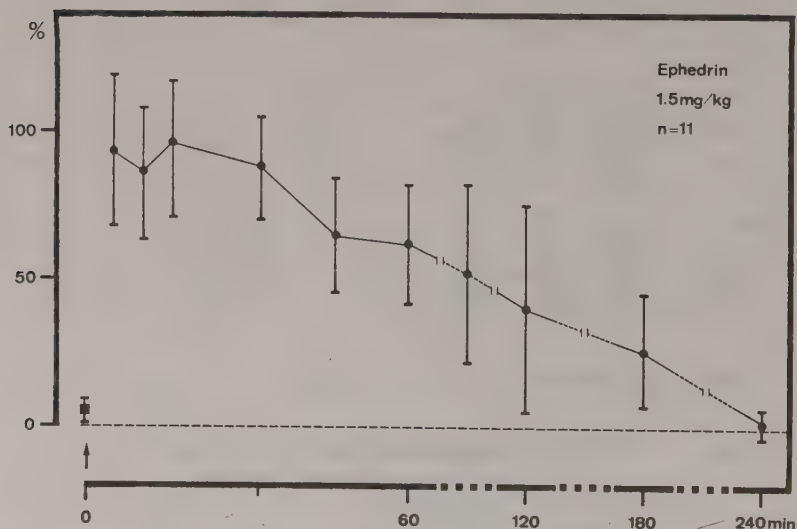


Abbildung 23: Dekompensatorische Wirkung von Ephedrin nach intracranieller Injektion.

Die Mittelwerte (+ SD) sind in Prozent der initialen Kopfschräghaltung nach unilateraler Labyrinthektomie angegeben.

Innerhalb von 60 Minuten p.i. kam es zum Wiederauftreten aller Ausfallssymptome mit einer maximalen mittleren Kopfschräghaltung von $39,5^{\circ} \pm 5,8^{\circ}$ SD, das sind $103,8\% \pm 18,4\%$ SD der Ausgangsschräglage, die $38,7^{\circ} \pm 6,3^{\circ}$ SD betrug, womit das Rezidiv als vollständig bezeichnet werden kann. Der Effekt war reversibel. 240 Minuten nach Injektion lag die Kopfhaltung mit $0,6^{\circ} \pm 2,3^{\circ}$ SD wieder im Bereich des Ausgangswertes.

Vergleiche auch Tabelle 14 und die Abbildungen 23, 24 und 27.

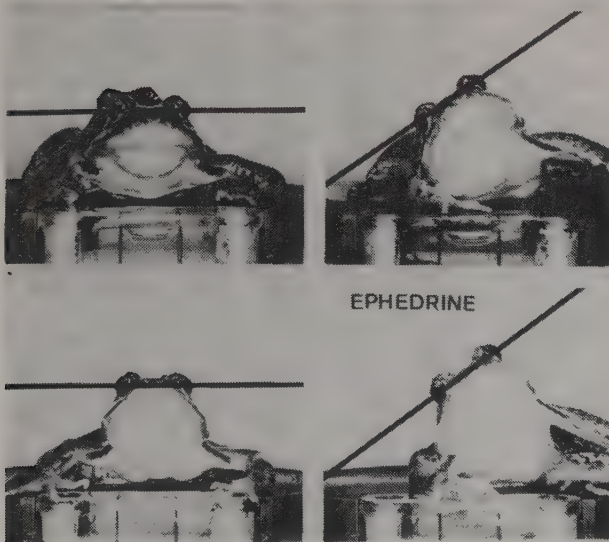


Abbildung 24: Dekompensatorische Wirkung von Ephedrin.

Die Abbildung zeigt den gleichen Frosch vor Ektomie, unmittelbar nach unilateraler Labyrinthektomie, nach Kompenstation und nach intracranieller Injektion von 1,5 mg/kg Ephedrin.

Nr.	Tage	Dev.		Zeit post injectionem			
		akut	chron.	5'	10'	15'	30'
1	198	36,1	1,0	37,7	31,0	35,0	36,1
2	193	30,4	3,3	28,5	18,6	32,2	17,5
3	193	44,6	0,0	51,6	30,4	39,2	43,8
4	101	29,1	0,0	39,6	40,6	39,6	28,5
5	101	40,4	0,8	39,6	41,8	37,6	33,9
6	101	44,6	2,0	24,6	36,1	35,5	32,7
7	101	44,4	2,5	32,7	45,0	47,1	37,1
8	211	30,5	3,0	38,7	27,9	37,2	36,9
9	211	41,3	1,4	34,4	30,4	31,6	32,2
10	101	39,5	3,6	28,5	27,9	38,2	39,6
11	101	41,8	1,9	29,7	31,6	25,6	34,4
$\bar{x}$		38,7	1,8	35,1	32,9	36,3	33,9
SD		6,33	1,25	7,52	7,53	5,45	6,76
SE		1,91	0,38	2,27	2,27	1,64	2,04
$\bar{x}$ (%)		100	4,8	93,0	86,0	95,9	88,3
SD			3,76	25,86	21,82	28,78	17,23
SE			1,13	7,80	6,58	6,26	5,19

Tabelle 14: Ergebnisse der Versuchsgruppe Ephedrin.

Tage	=	Kompensationszeit in Tagen.
Dev. akut	=	Initialdeviation nach einseitiger Labyrinthektomie, gemessen in Winkelgraden.
Dev. chron.	=	Kopfhaltung nach erfolgter Kompensation vor Applikation von Ephedrin, gemessen in Winkelgraden.

Zeit post injectionem							
45'	60'	90'	120'	180'	240'	Max.	% (Max.)
23,9	13,7				0,0	37,7	104,4
11,7	10,5	0,8			-2,5	32,2	105,9
29,7	37,1	21,1			0,0	51,6	115,7
31,9	20,4	34,2	35,0	17,8	1,1	40,6	139,5
27,5	29,4	24,6	12,1	14,4	1,2	41,8	103,5
23,9	32,7	17,1	11,3	15,9	1,4	36,1	80,9
33,9	27,2	25,9	22,5	15,6	3,6	47,1	99,4
18,6	27,9	12,9	16,0	4,1	2,9	38,7	126,9
19,7	16,7	18,2	4,7	1,9	3,2	34,4	83,3
33,3	31,6	30,4	12,1	8,1	-3,3	39,6	100,3
21,8	18,6	13,3	2,5	1,1	-1,4	34,4	82,3
25,1	24,2	19,9	14,7	9,9	0,6	<u>39,5</u>	
6,95	8,62	9,67	10,21	6,86	2,28	5,76	
2,09	2,60	2,92	3,61	2,43	0,69	1,74	
65,4	62,4	51,7	40,8	25,8	1,0		<u>103,8</u>
19,33	20,17	20,24	35,69	19,52	5,65		18,42
5,83	6,08	9,56	12,62	6,90	1,71		5,55

Tabelle 14: Fortsetzung

Max.	=	Maximale Kopfdeviation innerhalb des Untersuchungszeitraums von 240 Minuten.
% (Max.)	=	Maximale Kopfdeviation in Prozent der Initialdeviation nach unilateraler Labyrinthektomie (Dev. akut).

3.2.1.3 Clonidin

Clonidinhydrochlorid wurde sieben Fröschen (drei männlich, vier weiblich) in einer Dosierung von 0,6 mg/kg injiziert.

Die Kompensationszeit der fünf rechtsseitig und zwei linksseitig ektomierten Tiere betrug 145 bis 270 Tage, die Kopfhaltung vor Injektion im Mittel $1,5^{\circ} \pm 1,4^{\circ}$ SD.

Innerhalb von 60 Minuten nach Injektion kam es zum Wiederauftreten aller Ausfallserscheinungen mit einer mittleren

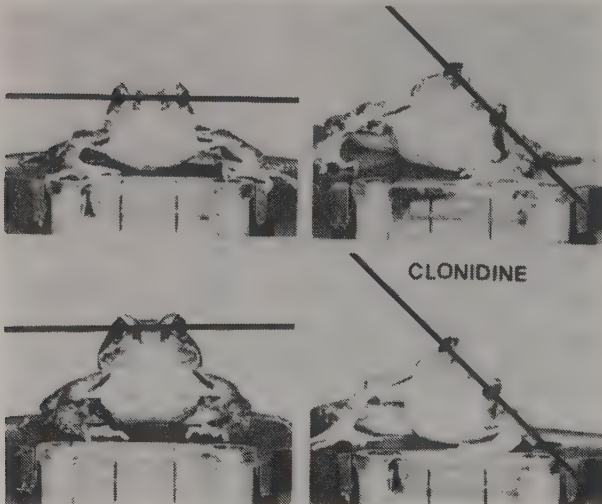


Abbildung 25: Dekompensatorische Wirkung von Clonidin.

Die Abbildung zeigt das gleiche Tier vor Ektomie, unmittelbar nach unilateraler Labyrinthektomie, nach Kompensation und nach Injektion von 0,6 mg/kg Clonidin.

maximalen Kopfschräghaltung von $37,0^\circ \pm 4,6^\circ$ SD, das sind $105,5\% \pm 17,1\%$ SD der Ausgangsschräglage, die $36,0^\circ \pm 7,9^\circ$ SD betrug. Das Rezidiv kann als vollständig angesehen werden. Der Effekt war reversibel. 180 Minuten p.i. lag die Kopfhaltung mit $0,3^\circ \pm 1,5^\circ$ SD wieder im Bereich der Schräglage vor Injektion.

Vergleiche auch Tabelle 15 und die Abbildungen 25, 26 und 27.

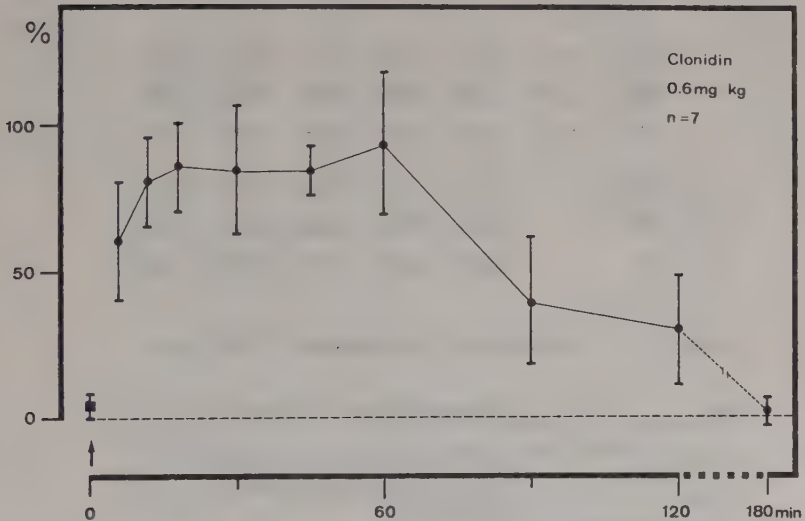


Abbildung 26: Dekompensatorische Wirkung von Clonidin nach intracranieller Applikation.

Die Mittelwerte ($\pm$ SD) sind in Prozent der initialen Kopfschräghaltung nach unilateraler Labyrinthektomie angegeben.

Nr.	Tage	Dev.		Zeit post injectionem			
		akut	chron.	5'	10'	15'	30'
1	145	26,6	1,6	10,1	25,2	19,7	31,0
2	176	27,3	2,5	16,0	18,5	19,8	18,9
3	176	29,8	-1,2	24,6	21,9	25,2	30,4
4	176	43,2	3,3	35,3	26,5	37,4	34,2
5	176	42,8	2,1	15,9	29,7	30,0	20,4
6	176	38,2	1,6	16,1	34,5	41,8	31,6
7	270	44,4	0,8	34,4	43,7	44,2	39,6
$\bar{x}$		36,0	1,5	21,8	28,6	31,2	29,5
SD		7,92	1,44	9,89	8,43	10,16	7,38
SE		2,99	0,54	2,99	3,19	3,84	2,79
$\bar{x}$ (%)		100	4,2	59,7	79,4	85,3	83,8
SD			4,35	20,83	14,80	14,76	22,27
SE			1,64	7,87	5,59	5,58	8,42

Tabelle 15: Ergebnisse der Versuchsgruppe Clonidin.

Tage	=	Kompensationszeit in Tagen.
Dev. akut	=	Initialdeviation nach unilateraler Labyrinthektomie, gemessen in Winkelgraden.
Dev. chron.	=	Kopfhaltung nach erfolgter Kompensation vor Applikation von Clonidin, gemessen in Winkelgraden.

Zeit post injectionem					Max.	% (Max.)
45'	60'	90'	120'	180'		
20,7	34,5	7,3	3,7	0,0	34,5	129,7
19,6	34,2	7,4	5,3	-2,4	34,2	125,3
27,9	24,9	23,2	8,1	-0,5	30,4	102,0
33,3	37,6	21,8	21,0	1,4	37,6	87,0
37,1	27,9	3,3	2,5	2,2	37,1	86,7
34,4	26,6	15,2	22,9	1,2	41,8	109,4
39,6	39,7	17,8	13,7	0,0	43,7	98,4
30,4	32,2	13,7	11,0	0,3	<u>37,0</u>	
7,86	6,74	7,79	8,32	1,51	4,58	
2,97	2,17	2,94	3,14	0,54	1,73	
83,8	92,8	38,6	29,4	0,2		<u>105,5</u>
8,31	25,27	21,99	19,16	4,59		17,07
3,10	9,55	8,31	7,24	1,74		6,45

Tabelle 15: Fortsetzung

Max.	=	Maximale Kopfdeviation innerhalb des Untersuchungszeitraums.
% (Max.)	=	Maximale Kopfdeviation in Prozent der Initialdeviation nach unilateraler Labyrinthektomie (Dev. akut).

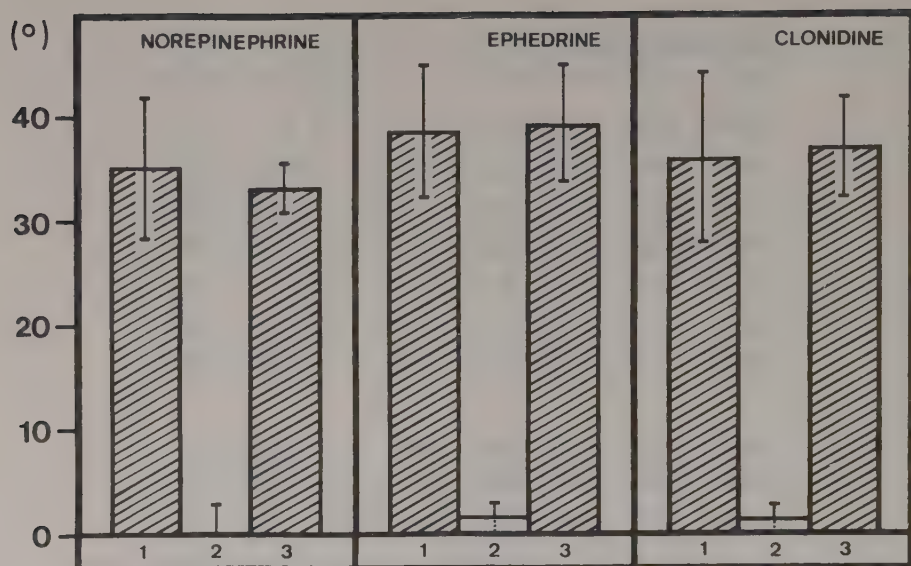


Abbildung 27: Dekompensatorischer Effekt der Noradrenalin-Agonisten nach intracranieller Injektion.

Die Säulen Zeigen die Kopfdeviation unmittelbar nach unilateraler Labyrinthektomie (1), nach vollständiger Kompensation (2) und nach Injektion der Pharmaka (3) (Mittelwerte in Winkelgraden $\pm$ SD). Dosierung und Zahl der Versuchstiere; siehe Text.

3.2.2 Noradrenalin-Antagonisten

3.2.2.1 Phentolamin

Phentolaminmethansulfonat wurde sieben Versuchstieren (drei männlich, vier weiblich) in einer Dosierung von 1,7 mg/kg appliziert.

Nach einer Kompensationszeit von 128 bis 275 Tagen betrug die Kopfhaltung vor Injektion im Mittel $2,6^{\circ} \pm 3,3^{\circ}$ SD.

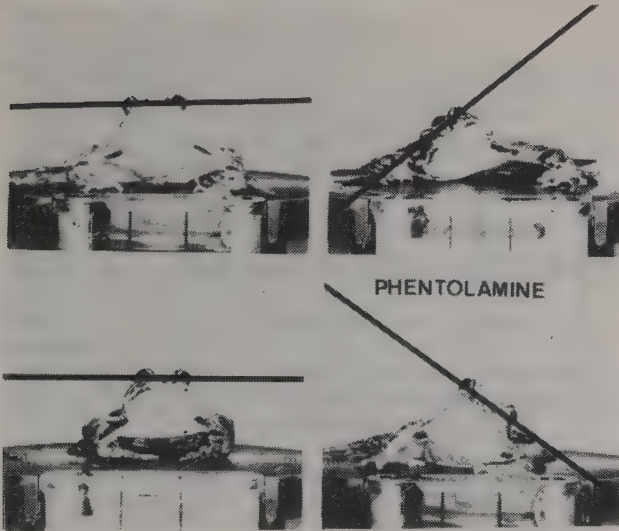


Abbildung 28: Wirkung von Phentolamin auf den kompensierten Zustand.

Die Abbildung zeigt den gleichen Frosch vor Ektomie, unmittelbar nach rechtsseitiger Labyrinthektomie, nach Kompensation und nach intracranieller Injektion von 1,7 mg/kg Phentolamin mit Kopfschräghaltung zur linken, intakten Seite.

Die maximale Kopfdeviation zur kontralateralen Seite erreichte innerhalb von 60 Minuten einen Mittelwert von $-28,7^{\circ} \pm 4,8^{\circ}$ SD. Die Ausgangsschräglage nach Labyrinthektomie hatte $31,2^{\circ} \pm 4,1^{\circ}$ SD betragen.

120 Minuten p.i. war mit $3,8^{\circ} \pm 4,1^{\circ}$ SD der vor Injektion vorhandene Kompensationsgrad wiederhergestellt.

Vergleiche auch Tabelle 16 und die Abbildungen 28, 29 und 32.

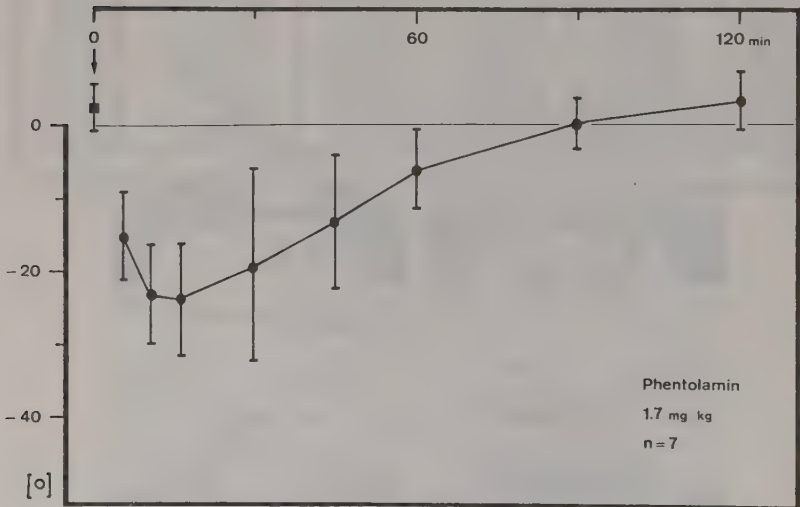


Abbildung 29: Wirkung von Phentolamin auf den kompensierten Zustand.

Die Mittelwerte ($\pm$ SD) der Kopfschräglage zur intakten, kontralateralen Seite sind in negativen Winkelgraden nach unten aufgetragen.

Nr.	Tage	Dev.		Zeit post injectionem		
		akut	chron.	5'	10'	15'
1	171	27,6	2,8	-18,6	-29,1	-21,8
2	171	30,5	0,0	-13,7	-11,7	-22,9
3	171	32,6	0,8	-8,1	-21,7	-15,9
4	275	32,9	-2,0	-8,9	-18,2	-17,4
5	208	35,6	7,3	-13,0	-25,9	-32,7
6	128	34,9	3,4	-21,8	-31,6	-35,0
7	275	24,2	5,9	-23,5	-22,5	-19,7
	$\bar{x}$	31,2	2,6	-15,4	-23,0	-23,6
	SD	4,09	3,29	6,07	6,74	7,41
	SE	1,55	1,24	2,29	2,55	2,80

Tabelle 16: Ergebnisse der Versuchsgruppe Phentolamin.

Tage	=	Kompensationszeit in Tagen.
Dev. akut	=	Initialdeviation nach einseitiger Labyrinthektomie, gemessen in Winkelgraden.
Dev. chron.	=	Kopfhaltung nach erfolgter Kompensation vor Applikation von Phentolamin, gemessen in Winkelgraden.

Zeit post injectionem					Max.
30'	45'	60'	90'	120'	
-29,1	-10,3	-21,1	-1,9	0,0	-29,1
-27,9	-14,8	2,5	1,4	1,1	-27,9
-0,7	-1,8	2,5	7,1	10,9	-21,7
-7,6	-16,8	-31,0	0,0	5,1	-31,0
-26,6	-25,2	-3,1	-2,1	0,0	-32,7
-33,9	-21,1	8,9	-1,0	2,5	-35,0
-9,2	-1,2	-1,9	0,8	7,1	-23,5
-19,3	-13,0	-6,2	0,6	3,8	<u>-28,7</u>
13,05	9,17	14,40	3,15	4,10	4,79
4,93	3,46	5,44	1,19	1,55	1,81

Tabelle 16: Fortsetzung

Max. = Maximale Kopfdeviation innerhalb des Untersuchungszeitraums von 120 Minuten.

3.2.2.2 Sotalol

Neun Fröschen (sieben männlich, zwei weiblich; sechs rechts- und drei linksseitig ektomiert) wurde Sotalolhydrochlorid in einer Dosis von 1 mg/kg appliziert.

Die Kopfhaltung vor Injektion betrug nach einer Kompensationszeit von 129 bis 378 Tagen $0,9^\circ \pm 2,0^\circ$ SD.

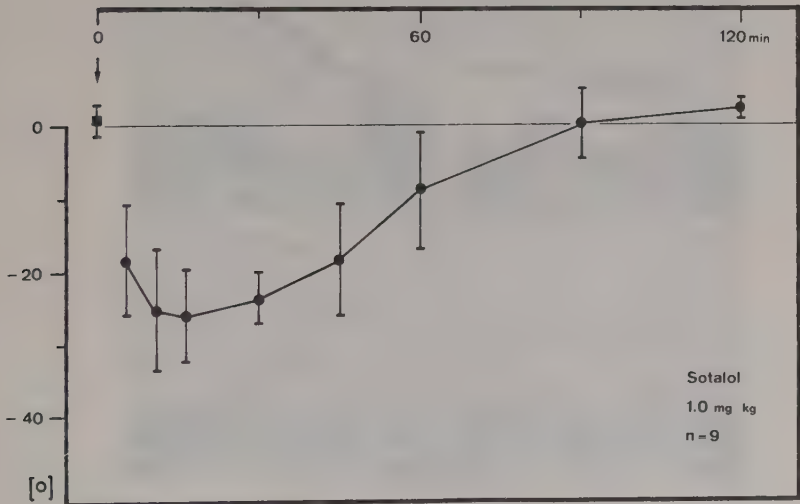


Abbildung 30: Wirkung von Sotalol auf den kompensierten Zustand.

Die Mittelwerte ($\pm$ SD) der Kopfschräghaltung zur intakten, kontralateralen Seite sind in negativen Winkelgraden nach unten aufgetragen.

Die maximale Deviation zur kontralateralen Seite erreichte innerhalb von 60 Minuten im Mittel $-29,7^{\circ} \pm 5,7^{\circ}$ SD.

Die Ausgangsschräglage nach Ektomie hatte $40,0^{\circ} \pm 4,6^{\circ}$ SD betragen.

Der Effekt war reversibel. 90 Minuten p.i. lag die Kopfhaltung mit $0,1^{\circ} \pm 4,4^{\circ}$ SD wieder im Bereich der Schräglage vor Injektion.

Vergleiche auch Tabelle 17 und die Abbildungen 30, 31 und 32.

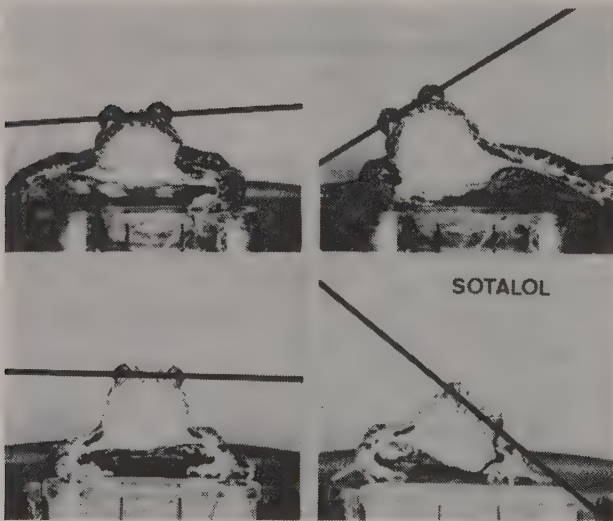


Abbildung 31: Wirkung von Sotalol auf den kompensierten Zustand.

Die Abbildung zeigt jeweils den gleichen Frosch vor Labyrinthektomie, unmittelbar nach rechtsseitiger Labyrinthektomie, nach Kompensation und nach intracranieller Injektion von 1 mg/kg Sotalol mit Kopfschräglage zur linken, intakten Seite.

Nr.	Tage	Dev.		Zeit post injectionem		
		akut	chron.	5'	10'	15'
1	378	41,5	2,5	-17,1	-20,4	-25,2
2	378	35,0	2,0	-29,7	-33,3	-35,5
3	129	34,4	0,0	-14,4	-12,5	-24,9
4	129	40,4	0,0	-10,5	-22,5	-13,7
5	129	44,1	0,0	-31,6	-37,6	-23,2
6	129	35,0	3,2	-11,3	-26,6	-26,7
7	129	46,9	-1,1	-19,7	-18,1	-33,9
8	129	38,7	-2,0	-19,0	-35,2	-27,9
9	129	44,0	3,7	-12,9	-20,4	-21,1
	$\bar{x}$	40,0	0,9	-18,5	-25,2	-25,8
	SD	4,55	1,99	7,62	8,56	6,53
	SE	1,52	0,66	2,54	2,85	2,18

Tabelle 17: Ergebnisse der Versuchsgruppe Sotalol.

Tage	=	Kompensationszeit in Tagen.
Dev. akut	=	Initialdeviation nach einseitiger Labyrinthektomie, gemessen in Winkelgraden.
Dev. chron.	=	Kopfhaltung nach erfolgter Kompensation vor Applikation von Sotalol, gemessen in Winkelgraden.

Zeit post injectionem					Max.
30'	45'	60'	90'	120'	
-17,4	-9,7	0,0	1,6		-25,2
-23,5	-3,7	1,6	4,1		-35,5
-24,6	-18,2	-15,8	-4,9	3,3	-24,9
-25,6	-22,6	-8,1	-1,2		-25,6
-28,5	-29,7	-2,3	5,3		-37,6
-27,2	-18,9	-3,7	-0,5	-0,7	-27,2
-22,4	-19,7	-15,9	-5,3		-33,9
-18,9	-23,2	-21,1	-1,6	-4,0	-35,2
-22,5	-20,0	-14,3	-7,3	2,5	-22,5
-23,4	-18,4	-8,8	0,1		<u>-29,7</u>
3,62	7,62	8,18	4,43		5,72
1,21	2,54	2,73	1,48		1,91

Tabelle 17: Fortsetzung

Max. = Maximale Kopfdeviation innerhalb des Untersuchungszeitraums.

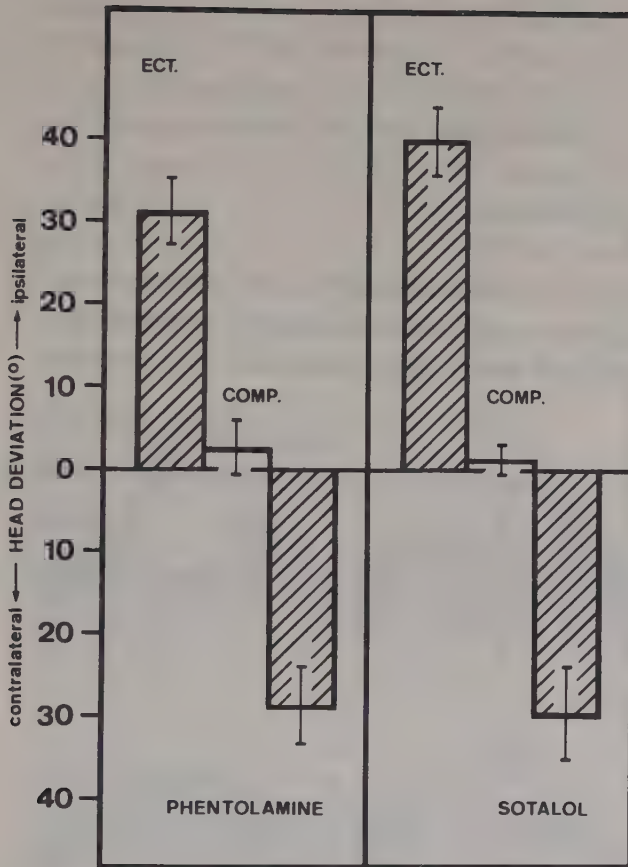


Abbildung 32: Wirkung der Noradrenalin-Antagonisten Phentolamin und Sotalol.

Die Säulen (Mittelwerte + SD) zeigen die Initialdeviation unmittelbar nach Labyrinthektomie (ECT.), die Kopfhaltung nach Kompensation (COMP.) und nach Applikation der Pharmaka.

3.3 GABAerge Transmission

3.3.1 GABA-Agonisten

3.3.1.1 Muscimol

Sieben Versuchstieren (zwei männlich, fünf weiblich), davon fünf rechts- und zwei linksseitig ektomiert, wurde Muscimol in einer Dosis von $0,4 \mu\text{g}/\text{kg}$ appliziert. Die Kopfhaltung vor

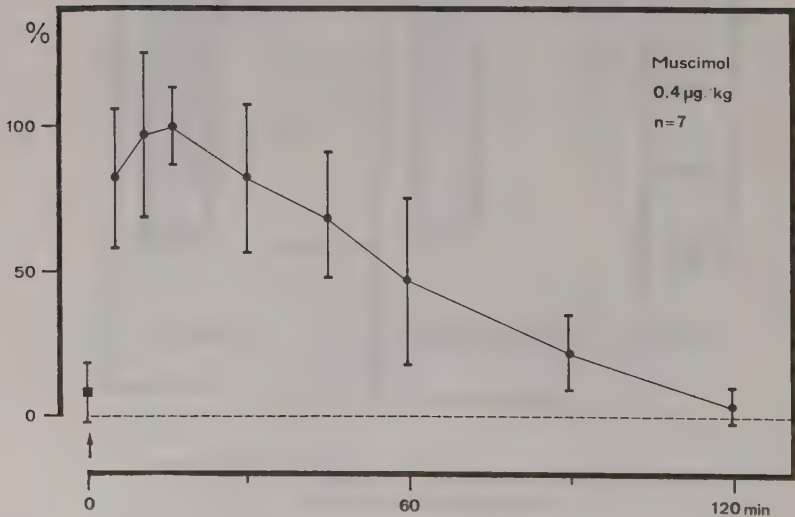


Abbildung 33: Dekompensatorische Wirkung von Muscimol nach intracranieller Injektion.

Die Mittelwerte ($\pm$ SD) sind in Prozent der initialen Kopfschräghaltung nach unilateraler Labyrinthektomie angegeben.

Injektion betrug nach einer Kompensationszeit von 140 bis 297 Tagen $3,6^{\circ} \pm 4,4^{\circ}$ SD. Innerhalb von 15 Minuten p.i. kam es zum Wiederauftreten aller Ausfallserscheinungen mit einer mittleren maximalen Kopfschräghaltung von $42,3^{\circ} \pm 4,2^{\circ}$ SD, das sind $105,5 \% \pm 20,1 \%$ SD der Ausgangsschräglage nach Ektomie, die $41,4^{\circ} \pm 5,6^{\circ}$ SD betrug. Das Rezidiv kann als vollständig bezeichnet werden. Der Effekt war reversibel. 180 Minuten p.i. lag die Kopfhaltung mit $1,9^{\circ} \pm 2,5^{\circ}$ SD wieder im Bereich der Schräglage vor Injektion. Vergleiche auch Tabelle 18 und die Abbildungen 33, 34 und 37.

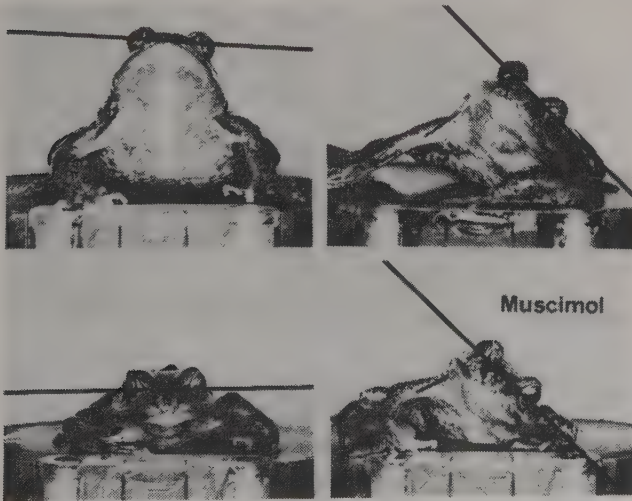


Abbildung 34: Dekompensatorische Wirkung von Muscimol.

Die Abbildung zeigt das gleiche Tier vor Ektomie, unmittelbar nach unilateraler Labyrinthektomie, nach Kompensation und nach intracranieller Injektion von $0,4 \mu\text{g/kg}$ Muscimol.

Nr.	Tage	Dev.		Zeit post injectionem			
		akut	chron.	5'	10'	15'	30'
1	140	45,0	8,1	37,6	37,1	39,2	32,4
2	140	44,9	9,7	20,4	25,9	42,9	35,0
3	297	37,1	3,3	25,9	33,4	39,4	23,2
4	297	33,8	4,1	42,0	48,6	47,0	42,4
5	297	48,2	3,1	37,1	40,6	38,2	24,6
6	297	44,6	-0,7	40,2	48,8	44,6	44,2
7	297	36,1	-2,5	29,7	40,6	31,7	31,3
$\bar{x}$		41,4	3,6	33,3	39,3	40,4	33,3
SD		5,57	4,35	8,07	8,16	5,01	8,03
SE		2,10	1,65	3,05	3,08	1,89	3,04
$\bar{x}$ (%)		100	8,2	81,8	97,1	99,3	82,1
SD			10,10	23,68	27,55	19,75	24,70
SE			3,82	8,95	10,41	7,47	9,34

Tabelle 18: Ergebnisse der Versuchsgruppe Muscimol.

Tage	=	Kompensationszeit in Tagen.
Dev. akut	=	Initialdeviation nach einseitiger Labyrinthektomie, gemessen in Winkelgraden.
Dev. chron.	=	Kopfhaltung nach erfolgter Kompensation vor Applikation von Muscimol, gemessen in Winkelgraden.

Zeit post injectionem				Max.	% (Max.)
45'	60'	90'	120'		
21,1	2,9	7,3	4,9	39,2	87,1
20,4	2,3	2,9	3,2	42,9	95,6
25,4	20,4	5,7	2,5	39,4	106,2
36,1	28,8	15,9	1,0	48,6	143,8
36,6	19,3	8,5	1,6	40,6	84,2
20,4	13,2	11,3	2,9	48,8	109,4
20,4	12,9	8,9	-3,0	40,6	112,5
26,8	14,3	8,6	1,9	<u>42,9</u>	
7,44	9,55	4,15	2,48	4,16	
2,81	3,61	1,57	0,94	1,60	
63,7	36,8	21,8	4,2		<u>105,5</u>
22,45	27,86	12,81	6,11		20,08
8,48	10,53	4,84	2,31		7,59

Tabelle 18: Fortsetzung

Max. = Maximale Kopfdeviation innerhalb des Untersuchungszeitraums.

% (Max.) = Maximale Kopfdeviation in Prozent der Initialdeviation nach unilateraler Labyrinthektomie (Dev. akut).

3.3.2 GABA-Antagonisten

3.3.2.1 Picrotoxin

In dieser Versuchsgruppe befanden sich zehn Frösche (vier männlich, sechs weiblich; zwei rechts- und acht linksseitig ektomiert), die nach einer Kompensationszeit von 137 bis 187 Tagen vollständig kompensiert hatten. Vor Applikation

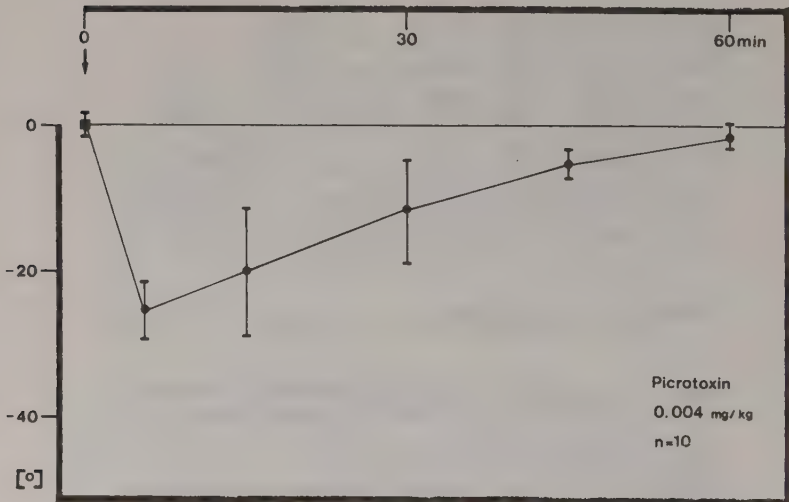


Abbildung 35: Wirkung von Picrotoxin auf den kompensierten Zustand.

Die Mittelwerte ($\pm$ SD) der Kopfschräghaltung zur intakten, kontralateralen Seite sind in negativen Winkelgraden nach unten aufgetragen.

von $4 \mu\text{g/kg}$ Picrotoxin wurde ein Mittelwert von $-0,3^\circ \pm 1,4^\circ$ SD berechnet. Innerhalb von 15 Minuten p.i. kam es zum Auftreten eines Symptomenbildes, das als Spiegelbild der ursprünglichen Ausfallserscheinungen im präkompensierten Zustand bezeichnet werden kann. Die maximale Kopf-

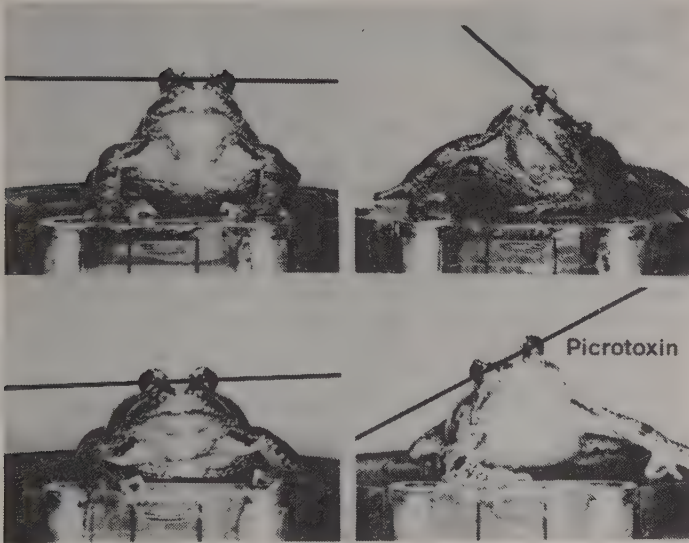


Abbildung 36: Wirkung von Picrotoxin.

Die Abbildung zeigt jeweils das gleiche Tier vor Ektomie, unmittelbar nach linksseitiger Labyrinthektomie, nach Kompensation und nach intracranieller Injektion von $4 \mu\text{g/kg}$ Picrotoxin mit Kopfschräglage zur rechten, intakten Seite.

deviation zur intakten, kontralateralen Seite erreichte einen Mittelwert von $-27,0^{\circ} \pm 3,0^{\circ}$ SD.

Die Ausgangsschräglage unmittelbar nach Ektomie hatte $41,3^{\circ} \pm 6,1^{\circ}$ SD betragen.

Der Effekt war reversibel. 60 Minuten p.i. lag die Kopfhaltung mit $-1,5^{\circ} \pm 1,7^{\circ}$ SD wieder im Bereich der Ausgangskopfhaltung.

Vergleiche auch Tabelle 19 und die Abbildungen 35, 36 und 37.

Nr.	Tage	Dev.		Zeit post injectionem					
		akut	chron.	5'	15'	30'	45'	60'	Max.
1	182	42,9	0,8	-25,0		-5,9		-3,6	-25,0
2	183	34,4	0,0	-27,3	-12,6	-5,6		0,0	-27,3
3	183	41,1	0,0	-25,0	-20,0	-16,0	-2,4	-1,6	-25,0
4	185	48,6	0,0	-21,0	-28,1	-9,9	-4,0	-1,1	-28,1
5	137	49,0	0,0	-22,5	-4,1		-6,5	-4,9	-22,5
6	137	33,9	-1,4	-18,9	-23,2	-15,2			-23,2
7	159	31,6	2,2	-31,0	-27,9	-25,2	-4,1	-1,4	-31,0
8	160	44,2	-2,5	-30,4	-12,9		-6,5	-1,0	-30,4
9	160	43,5	-2,4	-27,5	-20,0	-11,7	-8,1	0,0	-27,5
10	160	43,5	0,0	-22,9	-30,4	-3,3	-4,1	0,0	-30,4
	$\bar{x}$	41,3	-0,3	-25,2	-19,9	-11,6	-5,1	-1,5	<u>-27,0</u>
	SD	6,05	1,43	3,95	8,69	7,15	1,98	1,70	3,04
	SE	1,91	0,45	1,25	2,90	2,53	0,75	0,57	0,95

Tabelle 19: Ergebnisse der Versuchsgruppe Picrotoxin.

Tage	=	Kompensationszeit in Tagen
Dev. akut	=	Initialdeviation nach einseitiger Labyrinthektomie, gemessen in Winkelgraden.
Dev. chron.	=	Kopfhaltung nach erfolgter Kompensation vor Injektion von Picrotoxin, gemessen in Winkelgraden.
Max.	=	Maximale Kopfdeviation innerhalb des Untersuchungszeitraums.

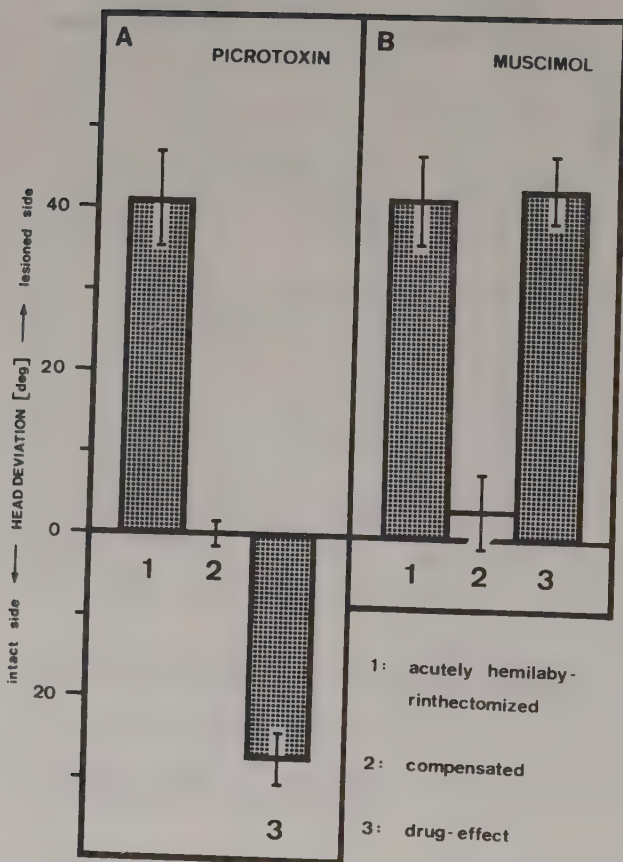


Abbildung 37: Wirkung von PicROTOXIN und MUSCIMOL nach intracranieller Injektion.

Die Säulen zeigen die Kopfdeviation unmittelbar nach unilateraler Labyrinthektomie (1), nach vollständiger Kompensation (2) und nach Injektion der Pharmaka (3) (Mittelwerte $\pm$ SD).

3.4 Dopaminerge Transmission

3.4.1 Dopamin-Agonisten

3.4.1.1 Apomorphin

Sieben Versuchstieren (vier männlich, drei weiblich; davon fünf rechts- und zwei linksseitig ektomiert) wurde Apomorphinhydrochlorid in einer Dosierung von 0,6 mg/kg appliziert.

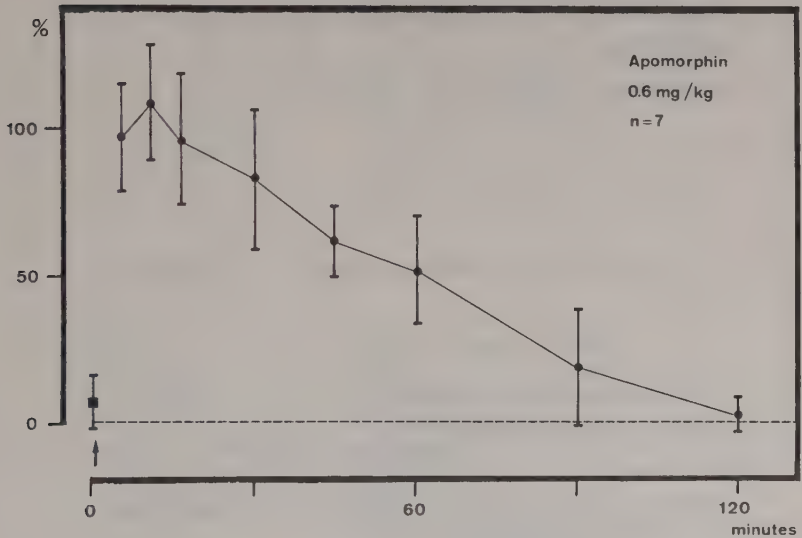


Abbildung 38: Dekompensatorische Wirkung von Apomorphin nach intracranieller Injektion.
Die Mittelwerte ($\pm$ SD) sind in Prozent der initialen Kopfschräghaltung nach unilateraler Labyrinthektomie angegeben.

Nach einer Kompensationszeit von 142 bis 179 Tagen betrug die mittlere Kopfhaltung vor Injektion $2,7^{\circ} \pm 3,7^{\circ}$ SD.

Nach Injektion kam es zum Wiederauftreten aller Ausfallerscheinungen einschließlich der Kopfschräghaltung zur Seite der Ektomie, die innerhalb von 30 Minuten p.i. einen mittleren Maximalwert von $43,7^{\circ} \pm 7,2^{\circ}$ SD erreichte. Das sind $110,5\% \pm 18,3\%$ der Ausgangsschräglage, die $39,7^{\circ} \pm 3,8^{\circ}$ SD betragen hatte. Somit ist das Rezidiv als vollständig anzusehen.

Der Effekt war reversibel. 120 Minuten p.i. lag die Kopfhaltung mit $0,8^{\circ} \pm 2,5^{\circ}$ SD wieder im Bereich der Kopfhaltung vor Injektion.

Vergleiche auch Tabelle 20 und Abbildung 38.

Nr.	Tage	Dev.		Zeit post injectionem			
		akut	chron.	5'	10'	15'	30'
1	142	45,9	0,0	37,1	46,4	29,1	28,5
2	142	36,2	4,9	33,6	28,1	24,9	29,1
3	142	35,0	1,4	31,6	37,6	37,1	31,0
4	179	38,5	9,7	44,2	47,7	45,8	39,6
5	179	42,9	-1,6	30,3	39,7	37,6	19,7
6	179	41,0	2,1	41,5	42,9	45,9	29,7
7	179	38,2	2,5	46,2	54,8	40,6	44,2
	$\bar{x}$	39,7	2,7	37,8	42,6	37,3	31,7
	SD	3,84	3,68	6,30	8,22	7,94	8,00
	SE	1,45	1,39	2,38	3,11	3,00	3,02
	$\bar{x}$ (%)	100	7,3	96,0	107,7	94,8	81,2
	SD		9,57	17,93	20,76	21,94	23,85
	SE		3,62	6,78	7,85	8,26	9,01

Tabelle 20: Ergebnisse der Versuchsgruppe Apomorphin

Tage	=	Kompensationszeit in Tagen.
Dev. akut	=	Initialdeviation nach einseitiger Labyrinthektomie, gemessen in Winkelgraden.
Dev. chron.	=	Kopfhaltung nach erfolgter Kompensation vor Applikation von Apomorphin, gemessen in Winkelgraden.

Zeit post injectionem

45'	60'	90'	120'	Max.	% (Max.)
23,2	19,7	0,0	3,3	46,4	101,1
17,1	13,7	1,9	1,6	33,6	92,8
23,9	13,3	3,2	1,8	37,6	107,4
27,5	31,6	23,9	2,9	47,7	123,9
22,6	15,9	10,1	-3,7	39,7	92,5
24,9	17,4	5,3	1,1	45,9	111,1
29,7	27,2	4,1	-1,5	54,8	143,5
24,1	19,8	6,9	0,8	<u>43,7</u>	
3,99	7,01	8,12	2,52	7,16	
1,51	2,65	3,07	0,95	2,70	
61,3	50,3	17,7	2,1		<u>110,5</u>
11,66	18,49	20,90	6,11		18,26
4,41	6,99	7,90	2,31		6,90

Tabelle 20: Fortsetzung

Max.	=	Maximale Kopfdeviation innerhalb des Untersuchungszeitraums.
% (Max.)	=	Maximale Kopfdeviation in Prozent der Initialdeviation nach unilateraler Labyrinthektomie (Dev. akut).

3.4.2 Dopamin-Antagonisten

3.4.2.1 Haloperidol

Zwei männlichen und sechs weiblichen Fröschen, drei rechtsseitig und fünf linksseitig ektomiert, wurde Haloperidol in einer Dosierung von 0,3 mg/kg injiziert.

Die Kompensationszeit betrug 183 bis 191 Tage, die Ausgangs-

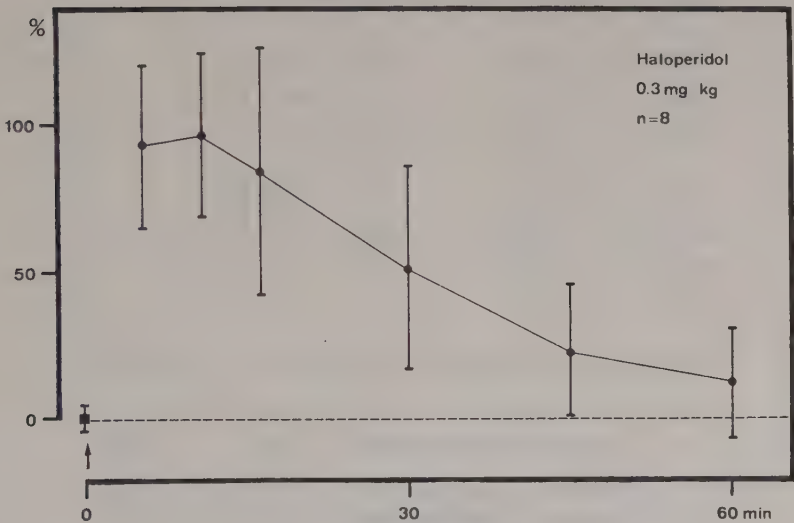


Abbildung 39: Dekompensatorische Wirkung von Haloperidol nach intracranieller Injektion.

Die Mittelwerte ($\pm$ SD) sind in Prozent der initialen Kopfschräghaltung nach unilateraler Labyrinthektomie angegeben.

schräglage vor Injektion $0,4^{\circ} \pm 1,4^{\circ}$ SD. Das innerhalb von 30 Minuten auftretende Rezidiv war gekennzeichnet durch eine mittlere maximale Kopfschräghaltung von $37,7^{\circ} \pm 7,3^{\circ}$ SD, das sind $104,2\% \pm 22,6\%$ SD der Initialdeviation nach Labyrinthektomie, die $37,8^{\circ} \pm 4,5^{\circ}$ SD betrug. Das Rezidiv ist als vollständig anzusehen.

Der Effekt war reversibel; 60 Minuten nach Injektion lag die Kopfhaltung mit einem Mittelwert von $4,6^{\circ} \pm 7,9^{\circ}$ SD nur noch geringfügig über dem Ausgangswert vor Injektion.

Vergleiche auch Tabelle 21 und Abbildung 39.

Nr.	Tage	Dev.		Zeit post injectionem		
		akut	chron.	5'	10'	15'
1	183	42,5	2,2	27,9	28,5	27,9
2	183	44,2	0,0	34,4	37,9	0,0
3	191	31,0	-1,1	31,0	30,4	33,9
4	191	34,1	-1,4	35,0	23,9	25,2
5	191	36,9	1,0	42,4	43,3	40,6
6	191	35,9	2,5	50,6	52,0	48,6
7	184	31,9	0,0	26,6	36,3	34,4
8	100	36,1	0,0	21,8	27,2	25,2
	$\bar{x}$	36,6	0,4	33,7	34,9	29,5
	SD	4,68	1,41	9,23	9,38	14,35
	SE	1,65	0,50	3,26	3,32	5,07
	$\bar{x}$ (%)	100	0,9	93,2	96,5	84,0
	SD		3,89	26,96	27,33	41,83
	SE		1,37	9,53	9,66	14,79

Tabelle 21: Ergebnisse der Versuchsgruppe Haloperidol.

Tage	=	Kompensationszeit in Tagen.
Dev. akut	=	Initialdeviation nach einseitiger Labyrinthektomie, gemessen in Winkelgraden.
Dev. chron.	=	Kopfhaltung nach erfolgter Kompensation vor Applikation von Haloperidol, gemessen in Winkelgraden.

Zeit post injectionem			Max.	% (Max.)
30'	45'	60'		
35,5	27,2	23,2	35,5	83,5
-3,6	-0,8	1,2	37,9	85,8
8,9	0,0	-2,5	33,9	109,4
25,9	5,3	1,9	35,0	102,6
14,4	6,1	1,0	43,3	117,3
15,6	12,1	4,1	52,0	144,9
31,0	15,2	5,7	36,6	114,7
16,7	2,2	2,2	27,2	75,4
18,1	8,4	4,6	<u>37,7</u>	
12,58	9,43	7,89	7,31	
4,45	3,33	2,79	2,58	
50,7	22,7	11,6		<u>104,2</u>
33,81	23,67	18,87		22,57
11,95	8,37	6,67		7,98

Tabelle 21: Fortsetzung

Max.	=	Maximale Kopfdeviation innerhalb des Untersuchungszeitraums.
% (Max.)	=	Maximale Kopfdeviation in Prozent der Initialdeviation nach unilateraler Labyrinthektomie (Dev. akut).

3.4.2.2 Perphenazin

Perphenazin wurde neun Fröschen (drei männlich, sechs weiblich; fünf rechts- und vier linksseitig labyrinthektomiert) in einer Dosierung von 0,5 mg/kg appliziert. Diese hatten nach einer Kompensationszeit von 85 bis 87 Tagen eine mittlere Kopfhaltung von $0,2^\circ \pm 1,2^\circ$ SD erreicht. Die Kompensation

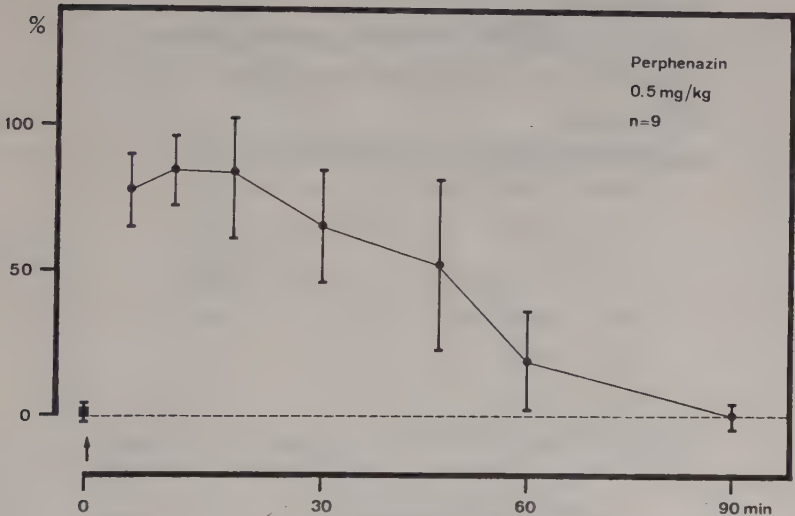


Abbildung 40: Dekompensatorische Wirkung von Perphenazin nach intracranialer Injektion.

Die Mittelwerte ($\pm$ SD) sind in Prozent der initialen Kopfschräghaltung nach unilateraler Labyrinthektomie angegeben.

war also als vollständig anzusehen.

Nach Injektion kam es zum Wiederauftreten aller Ausfallserscheinungen. Bei allen Versuchstieren erreichte die Kopfschräghaltung ihren Maximalwert innerhalb von 15 Minuten p.i.; dieser betrug im Mittel $35,8^{\circ} \pm 3,2^{\circ}$ SD, das sind $90,6\% \pm 12,4\%$ der Ausgangsschräglage, die $40,0^{\circ} \pm 5,0^{\circ}$ SD betrug. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % sind die Mittelwerte nicht als verschieden anzusehen, das Rezidiv ist also vollständig.

Der Effekt war reversibel. 90 Minuten p.i. hatte die Kopfhaltung mit $0,1^{\circ} \pm 1,9^{\circ}$ SD wieder den Ausgangswert vor Injektion erreicht.

Vergleiche auch Tabelle 22 und Abbildung 40.

Nr.	Tage	Dev.		Zeit post injectionem		
		akut	chron.	5'	10'	15'
1	85	46,1	0,7		31,7	21,8
2	86	40,2	0,0	31,6	31,0	40,6
3	86	44,0	1,0	34,7	32,7	39,2
4	86	36,7	-0,8	23,9	32,2	28,5
5	87	43,5	0,0	30,2	33,4	37,6
6	87	44,5	0,0	31,0	35,3	37,4
7	87	32,1	0,7	31,0	31,9	35,3
8	87	39,3	-2,1	25,7	33,2	25,4
9	87	33,4	2,4	31,6	34,5	27,9
$\bar{x}$		40,0	0,2	30,0	32,9	32,6
SD		5,04	1,24	3,48	1,38	6,80
SE		1,68	0,41	1,23	0,46	2,27
$\bar{x}$ (%)		100	0,6	77,3	83,5	82,7
SD			3,42	12,45	11,54	18,54
SE			1,14	4,40	3,85	6,18

Tabelle 22: Ergebnisse der Versuchsgruppe Perphenazin

Tage	=	Kompensationszeit in Tagen.
Dev. akut	=	Initialdeviation nach einseitiger Labyrinthektomie, gemessen in Winkelgraden.
Dev. chron.	=	Kopfhaltung nach erfolgter Kompensation vor Applikation von Perphenazin, gemessen in Winkelgraden.

Zeit post injectionem				Max.	% (Max.)
30'	45'	60'	90'		
30,7	20,0	0,6	2,0	31,7	68,8
38,2	38,9	17,4	0,0	40,6	101,0
35,2	39,6	19,9	1,6	39,6	90,0
12,4	17,8	3,3	1,6	32,2	87,7
29,6	20,9	11,0	-1,9	37,6	86,4
23,2	22,9	5,0	-3,6	37,4	84,0
25,9	16,0	9,6	1,4	35,3	110,0
23,2	-1,6	0,0	0,6	33,3	84,4
26,0	21,1	7,5	0,1	<u>35,8</u>	
8,43	12,47	7,30	1,88	3,20	
2,81	4,16	2,43	0,63	1,07	
64,8	52,4	19,3	0,4		<u>90,6</u>
18,89	28,99	17,47	4,47		12,39
6,30	9,66	5,82	1,49		4,13

Tabelle 22: Fortsetzung

Max.	=	Maximale Kopfdeviation innerhalb des Untersuchungszeitraums.
% (Max.)	=	Maximale Kopfdeviation in Prozent der Initialdeviation nach unilateraler Labyrinthektomie (Dev. akut).

3.5 Kontrollgruppe

Zwanzig Versuchstieren (dreizehn männlich, sieben weiblich) wurden 20 μ l Ringerlösung (0,65 % NaCl) intracraniell in den IV. Ventrikel injiziert.

Nach einer Kompensationszeit von 65 bis 180 Tagen betrug die Kopfhaltung vor Injektion im Mittel $1,1^\circ \pm 2,3^\circ$ SD. Innerhalb von 120 Minuten p.i. erreichte die Kopfdeviation Mittelwerte zwischen $0,3^\circ \pm 2,2^\circ$ SD und $1,3^\circ \pm 2,4^\circ$ SD, d.h. die Injektion hatte keine nennenswerten Auswirkungen auf die Kopfhaltung.

Vergleiche Tabelle 23 und Abbildung 41.

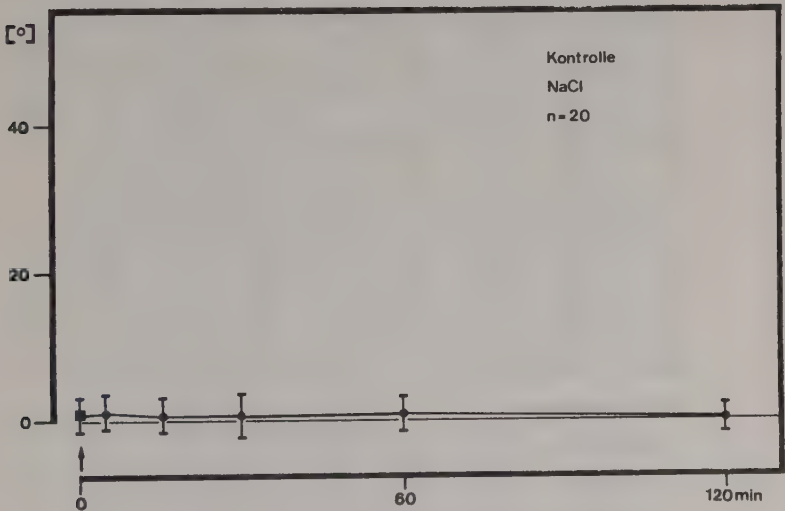


Abbildung 41: Kopfhaltung nach Injektion von 20 μ l Ringerlösung.

Die Mittelwerte ($\pm$ SD) der Kopfhaltung sind in Winkelgraden aufgetragen.

Nr.	Tage	Dev.		Zeit post injectionem				
		akut	chron.	5'	15'	30'	60'	120'
1	65	37,6	-3,8	0,0	2,1	0,0	0,0	-1,6
2	65	40,1	4,9	0,6	2,4	1,6	0,0	2,4
3	65	25,9	-0,6	4,7	5,7	7,6	4,7	0,0
4	67	46,2	1,0	5,0	-2,5	-2,9	8,2	0,6
5	94	34,4	2,4	0,0	0,0	3,2	4,4	6,5
6	95	26,6	2,1	-0,9	4,7	-2,1	2,9	0,0
7	95	28,3	3,2	-2,4	0,0	0,0	-2,6	2,1
8	97	32,7	1,9	0,0	-1,4	-2,5	0,0	0,0
9	113	30,3	-2,1	2,1	-2,4	0,8	-1,5	0,6
10	114	42,4	1,4	6,5	0,0	-3,2	0,0	0,0
11	119	28,5	3,1	2,1	0,0	0,0	0,0	-1,6
12	119	27,9	2,5	-1,6	0,0	3,2	1,2	0,0
13	121	25,2	2,2	3,6	-2,2	5,7	1,9	1,6
14	148	35,5	-2,5		-1,0	2,5	0,0	-4,1
15	150	39,6	1,6	1,4	2,9	2,1	-0,7	
16	159	43,5	2,5	0,8	1,4	-5,7	-2,2	
17	178	35,7	0,0	1,6	1,6	0,0	2,4	0,0
18	179	29,3	3,2	1,6	0,0	2,4	0,4	0,6
19	180	33,4	-2,4	-1,6	3,2	1,9	1,6	0,0
20	180	34,8	0,6	1,9	3,2	-0,9	0,0	-1,6
$\bar{x}$		33,9	1,1	1,3	0,9	0,7	1,1	0,3
SD		6,21	2,29	2,36	2,32	3,14	2,55	2,16
SE		1,39	0,51	0,54	0,52	0,70	0,57	0,51

Tabelle 23: Ergebnisse der Kontrollgruppe

4. Diskussion

Die vestibuläre Kompensation besteht nicht in einer Wiederherstellung der ursprünglichen neuronalen Verschaltungen, da es zu keiner Regeneration des Labyrinths und des Vestibularisnerven kommt.

Entsprechend erfordert die funktionale Erholung von unilateralen vestibulären Läsionen eine tiefgreifende kompensatorische Reorganisation des vestibulären Systems. Die physiologischen Mechanismen, auf denen diese plastischen Veränderungen beruhen, sind weitgehend unbekannt.

Wie bereits dargelegt, kann jedoch als weitgehend akzeptiert angesehen werden, daß die Wiederherstellung der symmetrischen Ruheaktivität zwischen den Vestibulariskernen für das Erreichen eines neuen vestibulären Gleichgewichts von grundlegender Bedeutung ist.

Die intervestibulären Kommissuren werden physiologischerweise für die Kooperation zwischen den Neuronen auf beiden Seiten benötigt; denn die bilaterale Ergänzung ist ein unerläßliches Merkmal der vestibulären Funktion (LLINÁS & WALTON, 1979; FLOHR et al., 1981). Elektrophysiologische Befunde (DIERINGER & PRECHT, 1977; 1979a; 1979b; 1979c) geben Anlaß zu der Schlußfolgerung, daß im Laufe der Kompensation die Effizienz der excitatorischen Kommissuren ansteigt und sich weiterhin eine effektive gekreuzte Inhibition entwickelt, womit die deafferentierten vestibulären Neurone

reaktiviert werden und möglicherweise unter die Kontrolle des verbliebenen Labyrinths kommen.

Ungeklärt ist jedoch, auf welche Weise dies geschehen könnte, d.h. ob z.B. bereits vorhandene Synapsen in ihrer Effizienz modifiziert werden, ob sich neue Synapsen ausbilden oder ob andere Mechanismen eine Rolle spielen. Die in der Einleitung geschilderten Befunde von DIERINGER & PRECHT sprechen dafür, daß beim chronisch deafferentierten Frosch Kommissurenfasern nach der Degeneration von primär afferenten Fasern zusätzlich zu ihren dendritischen noch somanahen, funktionstüchtige Synapsen ausbilden. Diese Annahme wird durch KORTE & FRIEDRICH (1979) untermauert, die elektronenmikroskopisch neue Synapsen im deafferentierten Vestibulariskern der Katze nachweisen konnten.

In einer vorangegangenen pharmakologischen Untersuchung von BIENHOLD & FLOHR (1980) konnte gezeigt werden, daß mit großer Wahrscheinlichkeit synaptische Mechanismen an der vestibulären Kompensation beteiligt sind. Die Applikation von Cholinesterasehemmern führte bei kompensierten Fröschen zum vollständigen Wiederauftreten aller Symptome, die für das akute Stadium typisch sind. Diese Ergebnisse sprachen für ein asymmetrisches Verteilungsmuster der Zahl und/oder Empfindlichkeit cholinergischer Hirnstammsynapsen als Folge der Restitution der vestibulären Funktion.

Zur weiteren Untersuchung des Phänomens der pharmakologisch induzierten Dekompensation wurde zunächst erneut am

cholinergen System angesetzt. Am Anfang der Untersuchungen stand eine weitere Anticholinesterase, der hochselektive Hemmstoff der Acetylcholinesterase BW 284. Diese Substanz ruft eine vollständige Dekompensation hervor.

Die direkt wirkenden Acetylcholin-Agonisten (Cholinomimetica) Arecolin, Carbachol, Oxotremorin, Nicotin und Muscarin haben ebenfalls einen deutlichen dekompensatorischen Effekt, während Bethanechol und Methacholin nur zu einer partiellen Dekompensation führen. Diese Substanzen rufen auch bei relativ niedriger Dosierung schon periphere Nebenwirkungen (Lähmungserscheinungen, Krämpfe) hervor, da sie trotz intracranieller Injektion in den subarachnoidalen Raum nur schlecht ins Gehirn penetrieren (schlechte Passage der Liquor-Hirn-Schranke).

Insgesamt können diese Befunde als Bestätigung derjenigen von BIENHOLD & FLOHR (1980) angesehen werden. Es scheint sicher, daß cholinerge Transmittersysteme für das Zustandekommen der Kompensation notwendig sind und an ihrer Aufrechterhaltung beteiligt sind.

Dafür sprechen auch die hier beschriebenen Befunde über die Wirkung der Cholinolytica Atropin und Scopolamin, die ein Symptomenbild hervorrufen, das sich von dem als "Dekompensation" bezeichneten insofern unterscheidet, als es zu einer Kopfschräghaltung zur intakten, nicht deafferentierten Seite kommt und bei dem auch alle anderen Symptome ein Spiegelbild der ursprünglichen Ausfallserscheinungen sind. Dieses neue, in der Literatur bisher nicht beschriebene Phänomen

wird als "Überkompensation" bezeichnet.

Aus 3.1.3.3 und 3.1.3.4 ist zu entnehmen, daß dieser Effekt sich auch bei teilkompensierten Tieren hervorrufen läßt, die noch eine beträchtliche Kopfneigung zur Seite der Ekto-mie aufweisen. Dabei zeigt sich, daß die Überkompensation bei partiell kompensierten Tieren gemessen an der Kopfschräghaltung in der gleichen Größenordnung auftritt wie bei vollständig kompensierten Tieren. Daraus läßt sich schließen, daß zumindest bei halbkompensierten Tieren schon die Veränderungen vorhanden sind, die dann auch im vollkompensierten Zustand für die Überkompensation verantwortlich sind. Eine genauere Analyse der quantitativen Abhängigkeit der Überkompensation vom Kompensationsgrad lassen diese Daten jedoch nicht zu.

Im weiteren Verlauf der Untersuchung fand sich die eingangs geäußerte Annahme bestätigt, daß auch Pharmaka mit Wirkung auf adrenerge, GABAerge und dopaminerge Synapsen Einfluß auf den kompensierten Zustand haben.

Parallel zu den Acetylcholin-Agonisten und -Antagonisten führt die Applikation noradrenerger Agonisten (Noradrenalin, Ephedrin, Clonidin) und des GABA-Agonisten Muscimol zur Dekompensation, nach Injektion der Noradrenalin-Antagonisten Sotalol und Phentolamin sowie des GABA-Antagonisten Picrotoxin ist wiederum das Phänomen der Überkompensation zu beobachten.

Im Gegensatz dazu lösen sowohl der Dopamin-Agonist Apomorphin als auch die Dopaminolytica Perphenazin und Halo-

peridol jeweils Dekompensation aus.

Aufgrund dieser Befunde mit verschiedenen pharmakologischen Substanzen läßt sich schlußfolgern, daß unterschiedliche Hirnstamm-Transmittersysteme an der kompensatorischen Reorganisation des vestibulären Systems beteiligt sind.

Die Ergebnisse lassen jedoch keine Verallgemeinerungen darüber zu, welche Rolle die genannten Transmittersysteme im einzelnen spielen und welcher Art die synaptischen Veränderungen sind.

Schwierigkeiten ergeben sich aus der Tatsache, daß der kompensierte Zustand offensichtlich durch eine permanente Seitendifferenz in der Empfindlichkeit gegenüber Pharmaka gekennzeichnet ist; denn bei Injektion in den IV. Ventrikel erreichen die Substanzen beide Seiten in gleicher Konzentration. Allein schon die Interpretation der Wirkung der cholinergen und adrenergen Substanzen gestaltet sich sehr problematisch.

Geht man davon aus, daß nach der sprouting-Hypothese auf der deafferentierten Seite labyrinthäre Synapsen degenerieren und durch kommissurale sprouts ersetzt werden, und nimmt man weiterhin an, diese neuen Synapsen seien cholinerg bzw. adrenerg, dann würde dies die asymmetrische Wirkung cholinergischer bzw. adrenerger Pharmaka, so wie sie beobachtet wird, nicht erklären.

Nach der sprouting-Hypothese würde die Kompensation entweder zu einer seitengleichen Verteilung führen, oder die

Zahl der cholinergen bzw. adrenergen Synapsen auf der deafferentierten Seite würde größer. Letzteres würde jedoch bedeuten, daß der größere Angriffspunkt für Pharmaka auf der deafferentierten Seite läge. Die vorliegenden Befunde sprechen jedoch eindeutig für das Gegenteil.

Die sprouting-Hypothese geht weiterhin davon aus, daß die Neurone der deafferentierten Vestibulariskerne über die in ihrer Effizienz verstärkten kommissuralen Verbindungen unter die Kontrolle der intakten Seite kommen. Pharmakologisch induzierte Veränderungen des Inputs der Nuclei führten dann nicht unbedingt zu asymmetrischen Efferenzen: die Kommissuren würden für eine ausgeglichene Aktivitätsverteilung sorgen.

Die Tatsache, daß die Pharmaka offensichtlich eine stärkere Wirkung auf der intakten Seite entfalten, spricht auch gegen die alternative Annahme, daß die Kompensation auf anders gearteten synaptischen Veränderungen, die zu einer Erhöhung der Sensibilität der deafferentierten Neurone gegenüber den Transmittern führen, beruht. Eine solche "denervation supersensitivity" könnte z.B. darauf beruhen, daß es zum Auftreten neuer, hochempfindlicher Rezeptoren kommt oder daß die Permeabilität der denervierten Membran sich ändert. Auch in diesem Fall müßten Rezeptor-Agonisten eine größere Wirkung auf der deafferentierten Seite entfalten.

GALIANA et al. (1984) haben kürzlich ein Modell vorgestellt, das versucht, die vestibuläre Kompensation mit spezifischen Modifikationen innerhalb des intervestibulären kommissuralen Systems zu erklären. Sie gehen dabei von drei Hauptannahmen aus, nämlich:

1. Die bilateralen intervestibulären Kommissuren bilden einen geschlossenen positiven Rückkopplungskreis.
2. Der Kompensationsprozeß beruht auf Veränderungen des neuronalen "gain" (den Leitungseigenschaften bzw. dem Verstärkungsfaktor) dieses kommissuralen Rückkopplungskreises.
3. Die während des Kompensationsprozesses zu beobachtenden Ausfallerscheinungen sind Ausdruck des Ausmaßes der Asymmetrie der Aktivität beider Vestibulariskerne.

Zum besseren Verständnis dieses Ansatzes ist es zunächst notwendig, den fundamentalen Unterschied zwischen einem solchen geschlossenen Rückkopplungskreis und einem einfachen, reziproken "push-pull"-Schaltkreis zu erläutern. In der sogenannten push-pull-Konfiguration (Abbildung 42 A) beeinflußt ein afferenter Input von z.B. der linken Seite (AI_L) den efferenten Output der linken Seite (EO_L) sowie eine Kommissur, die in den kontralateralen Nucleus projiziert. Für Inputs der rechten Seite ergibt sich ein entsprechender reziproker Einfluß. Wichtig ist jedoch, daß in dieser Konfiguration der efferente Output des rechten Nucleus (EO_R) keinen Einfluß auf den linken Kern (VN_L) hat und die Kommissuren somit keinen geschlossenen Schaltkreis zwischen den beiden Seiten bilden.

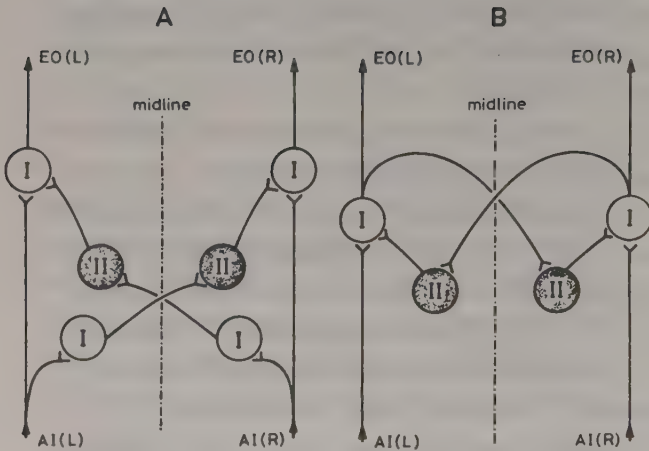


Abbildung 42: Zwei Beispiele für kommissurale Verbindungen vestibulärer Neurone zweiter Ordnung (nach GALIANA et al., 1984). Erklärung im Text.

Abbildung 42 B veranschaulicht eine alternative Anordnung, in der jedes efferente Output-Signal (EO) in die gegenüberliegende Seite eingespeist wird und damit einen kommissuralen Rückkopplungskreis schließt. Ein solches System hat im Vergleich zum reziproken andere Eigenschaften. AI_L aktiviert EO_L ; in diesem Fall aber wirkt EO_L via Kommissur auf VN_R , so daß EO_R nun das Ergebnis der Einflüsse von beiden Seiten ist. Das Besondere dabei ist, daß dieser von beiden Seiten beeinflusste efferente Output EO_R wiederum über die

Kommissurenfasern die Mittellinie kreuzt und somit einen kommissuralen Schaltkreis schließt. Auf diese Weise repräsentiert der efferente Output immer das Resultat der integrierten Einflüsse von beiden Seiten.

Im Gegensatz zur push-pull-Konfiguration sind die Eigenschaften eines solchen Rückkopplungskreises intuitiv nicht augenfällig.

GALIANA et al. gehen nun davon aus, daß die Stärke des Feedback-Signals vom gain der übertragenden Kommissurenbahn abhängt und daß der Kompensationsprozeß auf dauerhaften Veränderungen des gain der Kommissuren beruht.

Die Eigenschaften eines solchen positiven Rückkopplungskreises wurden mit einem systemanalytischen Ansatz untersucht. Abbildung 43 veranschaulicht diese Modellvorstellung für die Ruheaktivität der vestibulären Nuclei, die durch Kommissuren mit dem gain g_R bzw. g_L in Verbindung stehen. Die labyrinthären Inputs in Ruhe sind durch V_R und V_L gegeben, nicht vestibuläre Signale durch r_R und r_L . Dabei geben R und L jeweils nur die rechte oder linke Seite an.

Die Ruheaktivität der Vestibulariskerne ist dann gekennzeichnet durch

$$\begin{aligned} F_R &= r_R + V_R + g_R F_L \\ F_L &= r_L + V_L + g_L F_R \end{aligned} \quad (1)$$

oder, nach Eliminierung von F_R und F_L auf der rechten Seite dieser Gleichungen

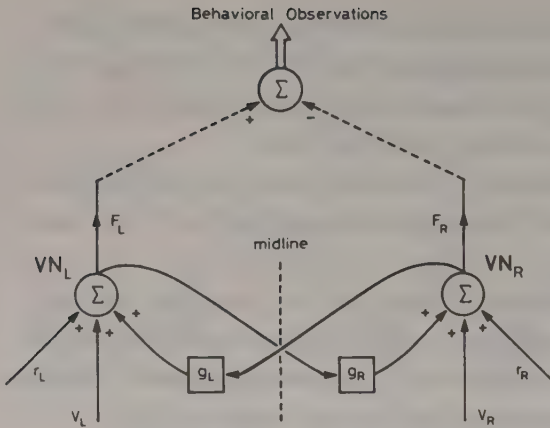


Abbildung 43: Modell eines kommissuralen Rückkopplungskreises (nach GALIANA et al., 1984). Erklärung im Text.

$$F_R = \frac{r_R + V_R + g(r_L + V_L)}{1 - g_R g_L} \quad (2)$$

$$F_L = \frac{r_L + V_L + g(r_R + V_R)}{1 - g_R g_L}$$

Wenn man davon ausgeht, daß das normale System in Ruhe symmetrisch ist ($V_R = V_L = V$; $r_R = r_L = r$), kann mit jedem kommissuralen gain, der in beiden Richtungen gleich ist ($g_R = g_L = g$), eine seitengleiche Kernaktivität erreicht werden:

$$F_R = \frac{r_R + V_R + g(r_L + V_L)}{1 - g^2} \quad (3)$$

$$F_L = \frac{r_L + V_L + g(r_R + V_R)}{1 - g^2}$$

oder, weiter vereinfacht

$$F = F_R = F_L = \frac{r + V}{1 - g} \quad (4)$$

Mit den Gleichungen 3 und 4 kommt man zu der Aussage, daß die Ruheaktivität der Kerne für jeden Wert von g seitengleich ist, daß der Absolutwert jedoch davon abhängt, wie groß g ist und ob es sich um inhibitorische oder excitatorische Bahnen handelt. Der Anstieg des gain inhibitorischer Kommissuren ($g < 0$) erniedrigt die Aktivität der Kerne (F), während der Anstieg des gain excitatorischer Kommissuren den gegenteiligen Effekt hat.

Bei seitengleichen kommissuralen gains führen jedoch ungleiche labyrinthäre oder andere Inputs (V und r) zu seitendifferenten Werten von F ($F_L \neq F_R$).

GALIANA et al. haben nun die theoretischen Vorhersagen dieses Modells mit zahlreichen experimentellen Befunden verglichen und fanden Übereinstimmung mit allen bisher bekannten Phänomenen.

Bevor überprüft werden kann, ob das auch für die vorliegenden pharmakologischen Befunde gilt, ist es notwendig, im Lichte

dieses Modells zunächst näher auf das akute Stadium nach unilateraler Labyrinthektomie und auf den kompensierten Zustand einzugehen.

Sofort nach unilateraler Labyrinthektomie, d.h. bevor Veränderungen des kommissuralen gain auftreten, kommt es zu einer Abnahme der Aktivität im deafferentierten Kern, d.h. bei linksseitiger Ektomie ist $F_L < F_R$.

Für den Zustand nach dem Verlust des linken Labyrinths ($V_L = 0$) ergibt sich aus 3 und 4:

$$\begin{aligned} F_R &= F - \frac{gV}{1-g^2} \\ F_L &= F - \frac{V}{1-g^2} \end{aligned} \quad (5)$$

Aus diesen Beziehungen ergeben sich interessante theoretische Vorhersagen. So kann die Ruheaktivität auf der kontralateralen Seite im akuten Stadium – wenn die Kommissuren einen rein inhibitorischen Effekt haben ($g < 0$) – größer als im Normalzustand werden, oder andererseits, mit excitatorischen Kommissuren ($g > 0$), kleinere Werte annehmen. Für die ipsilateralen Werte gilt jedoch, unabhängig vom Vorzeichen der kommissuralen Einflüsse, daß diese immer niedriger als im Normalzustand sind.

Aus verschiedenen elektrophysiologischen Untersuchungen (PRECHT et al., 1966; McCABE & RYU, 1969; MARKHAM

et al., 1977) und Untersuchungen mit der Deoxyglucosemethode (LLINÁS & WALTON, 1979; FLOHR et al., 1981; AMMELBURG & FLOHR, 1985) wurde sowohl eine erhöhte als auch erniedrigte Aktivität auf der intakten Seite festgestellt, während auf der ipsilateralen Seite immer eine stark verminderte Aktivität beobachtet wird (GERNANDT & THULIN, 1952; SHIMAZU & PRECHT, 1966; PRECHT, 1974; LLINÁS & WALTON, 1979; FLOHR et al., 1981; AMMELBURG & FLOHR, 1985). Insoweit stimmen also die theoretischen Vorhersagen mit den experimentellen Befunden überein.

Aus Gleichung 2 geht hervor, daß im Normalzustand ein seitengleicher Output der vestibulären Kerne gegeben ist, wenn die Zähler in den beiden Ausdrücken für F_R und F_L gleich sind, also

$$r_R + V_R + g_R (r_L + V_L) = r_L + V_L + g_L (r_R + V_R) \quad (6)$$

oder

$$\frac{1 - g_R}{1 - g_L} = \frac{r_R + V_R}{r_L + V_L} \quad (7)$$

Nach linksseitiger Labyrinthektomie ($V_L = 0$) kann eine seitengleiche Aktivität erreicht werden, wenn

$$\frac{1 - g_R}{1 - g_L} = \frac{r_R + V_R}{r_L} \quad (8)$$

d.h. mit $g_L > g_R$, womit der kompensierte Zustand dadurch gekennzeichnet wäre, daß es zu einer Verstärkung des kommissuralen gain von der rechten zur linken Seite gekommen ist.

An dieser Stelle wird interessant, welche grundlegenden Aussagen das Modell zum Phänomen der Dekompensation nach erfolgter Kompensation macht.

Es ergibt sich, daß jeder Eingriff in nichtvestibuläre Strukturen Dekompensation hervorrufen kann. Im kompensierten Zustand nach linksseitiger Labyrinthektomie ist die Aktivität der vestibulären Kerne gekennzeichnet durch

$$F_R = \frac{r_R + V_R + g_R g_L}{1 - g_R g_L} \quad (9)$$

$$F_L = \frac{r_L + g_L (r_R + V_R)}{1 - g_R g_L}$$

mit $g_L > g_R$, damit $F_R = F_L$.

Nach jedem Eingriff, der nichtlabyrinthäre Inputs bilateral symmetrisch verändert, können diese ausgedrückt werden als

$$\begin{aligned} r'_R &= r_R + \Delta r \\ r'_L &= r_L + \Delta r \end{aligned} \quad (10)$$

Danach wäre die neue VN-Aktivität gegeben durch

$$F'_R = F_R + \frac{\Delta r (1 + g_R)}{1 - g_R g_L} \quad (11)$$

$$F'_L = F_L + \frac{\Delta r (1 + g_L)}{1 - g_R g_L}$$

Ausgehend davon, daß aufgrund der Kompensation $g_R \neq g_L$, wird jede bilaterale Veränderung von r dazu führen, daß $F'_R \neq F'_L$ wird.

Wenn also, wie in diesem Beispiel, ein Eingriff nach Kompensation eines linksseitigen Labyrinthverlustes erfolgt (Δr negativ), wird es zu einem bilateralen Abfall der VN-Aktivität kommen, aber mit einem höheren Niveau auf der intakten Seite (da $F'_R > F'_L$).

Aus Gleichung 11 geht dementsprechend auch hervor, daß alle Pharmaka, die eine Verminderung der Hintergrund- und/oder vestibulären Spontanaktivität bewirken, zu einer Dekompensation führen (Δr negativ), während Pharmaka mit dem gegenteiligen Effekt (Δr positiv) zur Überkompensation führen.

Weiterhin ist denkbar, daß die Wirkung der Pharmaka sich nicht auf Veränderungen der Spontanaktivität afferenter Inputs beschränkt, sondern daß auch die synaptische Effizienz verändert werden könnte. In diesem Modell kann das durch Änderungen des effektiven gain der Kommissurenfasern ausgedrückt werden. Wenn

$$g'_R = g_R + \Delta g \quad (12)$$

$$g'_L = g_L + \Delta g$$

und diese Ausdrücke für g_R und g_L in Gleichung 9 eingesetzt werden, ergibt sich für die VN-Ruheaktivität:

$$F'_R = \left[F_R + \frac{\Delta g r_L}{1 - g_R g_L} \right] \cdot \frac{(1 - g_R g_L)}{[1 - (g_R + \Delta g)(g_L + \Delta g)]}$$

$$F'_L = \left[F_L + \frac{\Delta g(r_R + V_R)}{1 - g_R g_L} \right] \cdot \frac{(1 - g_R g_L)}{[1 - (g_R + \Delta g)(g_L + \Delta g)]} \quad (13)$$

Aufgrund der erfolgten Kompensation ist $F_R = F_L$. Folglich wird der Effekt eines bilateralen Anstiegs des kommissuralen gain von der Art der kommissuralen Synapsen abhängen. So führt beispielsweise ein bilateraler Anstieg der Stärke excitatorischer Kommissuren ($\Delta g > 0$) zur Überkompensation ($F'_L > F'_R$), während die bilaterale Verstärkung inhibitorischer Kommissuren ($\Delta g < 0$) zur Dekompensation führt ($F'_R > F'_L$).

Soweit die theoretischen Vorhersagen des Modells. Es bleibt die Frage, inwieweit die vorliegenden pharmakologischen Befunde sich im Lichte dieses Modells darstellen.

Das Modell macht zur möglichen Wirkung der Pharmaka im wesentlichen drei Aussagen:

- (1) Pharmaka wirken bilateral symmetrisch auf die sog. Hintergrundaktivität. Aufgrund der während der Kompensation erfolgten Verstellung des kommissuralen gain gerät das kommissurale System dadurch aus der Balance.

- (2) Pharmaka wirken bilateral auf einen veränderten gain, d.h. auf kommissurale Synapsen, die durch den Kompensationsprozeß in ihrer Effektivität verändert sind, und treffen die Synapsen selbst.
- (3) Pharmaka wirken kombiniert auf die Hintergrundaktivität und den veränderten gain.

Aus der Aussage (1) folgt, daß eine Erhöhung der Hintergrundaktivität zur Überkompensation führt, eine Senkung zur Dekompensation (Gleichung 11). Für die vorliegenden Befunde hieße das:

ACh - Agonisten	senken die Hintergrund-Aktivität	
ACh - Antagonisten	erhöhen	"
NA-Agonisten	senken	"
NA-Antagonisten	erhöhen	"
Dopamin-Agonisten	senken	"
Dopamin-Antagonisten	senken	"
GABA-Agonisten	senken	"
GABA-Antagonisten	erhöhen	"

Abgesehen von den GABA-Befunden scheinen diese Aussagen nicht sehr wahrscheinlich zu sein, da jeweils ausgerechnet die Antagonisten excitatorischer Transmitter zu einer Erhöhung der Hintergrund-Aktivität führten, die Agonisten zu einer Senkung. Die Dopamin-Befunde bleiben ein Sonderfall: sowohl Agonisten als auch Antagonisten würden hier zu einer Senkung der Hintergrundaktivität führen. Für die Antagonisten ist dies denkbar.

Aussage (2) besagt aufgrund der Gleichung 12, daß Agonisten excitatorischer Transmitter zur Überkompensation füh-

ren, Antagonisten zur Dekompensation. Für inhibitorische Synapsen ergibt sich das Gegenteil. Für die vorliegenden Befunde hieße das wiederum, daß angenommen werden mußte:

ACh-Agonisten führen zu einer bilateralen Abschwächung der Effizienz excitatorischer kommissuraler Synapsen,

ACh-Antagonisten erhöhen die excitatorische synaptische Effizienz.

NA-Agonisten führen zu einer bilateralen Abschwächung excitatorischer kommissuraler Synapsen,

NA-Antagonisten erhöhen die excitatorische synaptische Effizienz.

GABA-Agonisten führen zu einer bilateralen Verstärkung inhibitorischer Synapsen,

GABA-Antagonisten zu einer bilateralen Abschwächung.

Dopamin-Agonisten und -Antagonisten führen zu einer bilateralen Abschwächung der Effizienz excitatorischer kommissuraler Synapsen.

Auch hier ist wieder nur die Erklärung der mit den GABA-Agonisten und -Antagonisten sowie den Dopamin-Antagonisten erzielten Befunde einleuchtend, denn eine Verstärkung inhibitorischer Synapsen mit GABA-Agonisten, eine Abschwächung inhibitorischer Synapsen mit GABA-Antagonisten und eine Abschwächung excitatorischer Synapsen mit Dopamin-Antagonisten ist denkbar.

Die dritte Aussage des Modells besteht darin, daß natürlich auch eine kombinierte Wirkung der Pharmaka sowohl auf die

Hintergrundaktivität als auch auf kommissurale Synapsen denkbar ist. Die Frage ist nur, ob es sinnvoll ist, die vielfältigen Konsequenzen einer solchen kombinierten Wirkung zu diskutieren, wenn schon Vorbehalte gegenüber der Interpretation der einzelnen Modellvorhersagen bzgl. der Wirkung der Pharmaka bestehen.

Nach den genannten Befunden von DIAMANT (1954), STEINER & WEBER (1964, 1965), YAMAMOTO (1965) und MATSUOKA et al. (1973) sind Acetylcholin, Noradrenalin und Dopamin excitatorische Transmitter im zentralen vestibulären System. Das GALIANA-Modell macht einige Annahmen erforderlich, die damit nicht in Einklang zu bringen sind: Es wird ausgesagt, daß bilaterale Veränderungen der Hintergrundaktivität aufgrund des nach Kompensation verstellten kommissuralen gain zu Dekompensation bzw. Überkompensation führen können. Nach dem Modell ist zu erwarten, daß eine Verminderung der Hintergrundaktivität zur Dekompensation führt, eine Erhöhung zur Überkompensation. In Anwendung auf die pharmakologischen Befunde ist diese Aussage insofern fragwürdig, als dann Agonisten excitatorischer Transmitter zur Verminderung der Hintergrundaktivität führen würden, während Antagonisten die Hintergrundaktivität erhöhten. Weiterhin müßte angenommen werden, daß entweder z.B. excitatorische Synapsen durch Antagonisten ihrer Transmitter verstärkt würden (also daß z.B. Cholinolytica die Effizienz cholinerges Synapsen erhöhen) oder daß, wenn man von dem Befund mit den Dopamin-Antagonisten absieht, Acetylcholin, Noradrenalin und Dopamin inhibitorische Transmitter im intervesti-

bulären kommissuralen System sind, oder einschränkend, daß immer ein inhibitorisches Interneuron angenommen werden müßte.

Die vorliegenden pharmakologischen Befunde sprechen für eine Beteiligung cholinерger, adrenerger, GABAerger und dopaminerger Synapsen an der Kompensation und der Aufrechterhaltung des kompensierten Zustands. Die Beteiligung cholinерger Synapsen wird durch eine neue elektrophysiologische Untersuchung von KASIK et al. (1985) untermauert, in der festgestellt wird, daß nach Stimulation des VIII. Hirnnerven in den kontralateralen vestibulären Kernen chronisch labyrinthektomierter Tiere Summenpotentiale mit größerer Amplitude als bei Kontrolltieren auftreten, die eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Atropin aufweisen.

Über die Art der synaptischen Veränderungen und deren Lokalisation ist keine eindeutige Aussage möglich. Die GABA- und z.T. die Dopamin-Befunde lassen sich anhand der GALIANA-Hypothese akzeptabel interpretieren. Weitere Aufschlüsse könnten sich aus Untersuchungen mit gezielterer Applikation der Pharmaka, als es mit der intraventrikulären Injektionstechnik möglich ist, ergeben.

5. Zusammenfassung

Unilaterale Labyrinthektomie führt zu charakteristischen Störungen der Haltung und Lokomotion. Alle Ausfallserscheinungen bilden sich spontan zurück. Da das vestibuläre Endorgan nicht regeneriert, muß der Kompensationsprozeß seine Ursache in einer Reorganisation der verbleibenden zentralnervösen Schaltkreise, die an der Kontrolle von Haltung und Bewegung beteiligt sind, haben.

Elektrophysiologische und pharmakologische Untersuchungen legen die Annahme nahe, daß synaptische Veränderungen im zentralen vestibulären System eine entscheidende Rolle bei der Kompensation und der Aufrechterhaltung des kompensierten Zustands spielen.

Gegenstand der vorliegenden Untersuchung war die Frage, ob an dem Prozeß der zentralen Kompensation nach unilateraler Labyrinthektomie bei *Rana temporaria* cholinerge, adrenerge, GABAerge und dopaminerge Synapsen bzw. deren Veränderung beteiligt sind.

Dazu wurden Grasfröschen, die nach einseitiger Labyrinthauschaltung kompensiert hatten, cholinerge, adrenerge, GABAerge und dopaminerge Agonisten und Antagonisten i.c. appliziert.

Die resultierenden Ausfallserscheinungen wurden am Parameter der Kopfschräghaltung quantifiziert, indem der Neigungswinkel des Kopfes in Winkelgraden gemessen wurde.

Dabei werden zwei Formen beobachtet:

1. eine Dekompensation, die im Wiederauftreten der für den akuten Zustand charakteristischen Ausfallserscheinungen besteht (z.B. Kopfschräghaltung zur labyrinthektomierten Seite, Abduktion der kontralateralen Extremitäten, Adduktion der ipsilateralen Extremitäten),
2. eine Überkompensation, die ein dem Bechterew-Phänomen ähnliches Symptomenbild darstellt. Die Ausfallserscheinungen sind ein Spiegelbild der akuten Symptome: Kopfdeviation zur intakten Seite, Abduktion der ipsilateralen Extremitäten, Adduktion der kontralateralen Extremitäten, Drehtendenz zur intakten Seite.

Dekompensation wird ausgelöst durch

- die cholinergen Agonisten BW 284 (0,5 mg/kg), Arecolin (3 mg/kg), Carbachol (0,25 mg/kg), Oxotremorin (0,25 mg/kg), Nicotin (2 mg/kg), Muscarin (0,25 mg/kg), Bethanechol (2 mg/kg), Methacholin (2 mg/kg),
- die Noradrenalin-Agonisten Noradrenalin (0,075 mg/kg), Ephedrin (1,5 mg/kg), Clonidin (0,6 mg/kg),
- den GABA-Agonisten Muscimol (0,4 µg/kg),
- den Dopamin-Agonisten Apomorphin (0,6 mg/kg) und
- die Dopamin-Antagonisten Haloperidol (0,3 mg/kg) und Perphenazin (0,5 mg/kg).

Überkompensation wird ausgelöst durch

- die Cholinolytica Atropin (1 mg/kg) und Scopolamin (3mg/kg),
- die Noradrenalin-Antagonisten Phentolamin (1,7 mg/kg) und Sotalol (1 mg/kg) und
- den GABA-Antagonisten Picrotoxin (4 µg/kg).

Aus diesen Befunden kann geschlossen werden, daß

1. die pharmakologisch ausgelösten de- und überkompensatorischen Effekte eine zentrale Ursache haben,
2. an dem Prozeß der zentralen Kompensation nach unilateraler Labyrinthektomie und der Aufrechterhaltung des kompensierten Zustands dauerhafte Modifikationen cholinерger, adrenerger, GABAerger und dopaminерger Synapsen beteiligt sind,
3. diese Modifikationen möglicherweise in den partiell denervierten vestibulären Neuronen und/oder dem intervestibulären kommissuralen System stattfinden.

6. Literaturverzeichnis

- ABELN, W., H. BIENHOLD & H. FLOHR (1981a): Influence of cholinomimetics and cholinolytics on vestibular compensation. *Brain Res.* 222, 458-462.
- ABELN, W., H. BIENHOLD & H. FLOHR (1981b): Pharmakologische Beeinflussung der vestibulären Kompensation bei *Rana temporaria*. *Verh. Dtsch. Zool. Ges.* 1981. Gustav Fischer, Stuttgart, p. 183.
- ABELN, W. & H. FLOHR (1982): Beteiligung adrenerger Synapsen an der vestibulären Kompensation. *Verh. Dtsch. Zool. Ges.* 1982. Gustav Fischer, Stuttgart, p. 213.
- ABELN, W. & H. FLOHR (1983): Role of GABAergic transmitter systems in vestibular compensation. *Neurosci. Lett. Suppl.* 14, S1.
- AMMELBURG, R. & H. FLOHR (1985): Brain stem energy metabolism during vestibular compensation. A high resolution 2-deoxyglucose study. *Neurosci. Lett. Suppl.* 22, S151.
- AZZENA, G.B.(1969): Role of the spinal cord in compensating

the effects of hemilabyrinthectomy. Arch. Ital. Biol. 107, 43-53.

BAKER, R.G., N. MANO & H. SHIMAZU (1969): Postsynaptic potentials in abducens motoneurons induced by vestibular stimulation. Brain Res. 15, 577-580.

BAKER, R.G., Y. OKADA & W. PRECHT (1972): Evidence that GABA is the synaptic transmitter in the inhibitory vestibular-trochlear pathway of the cat. Int. Congr. Pharmacol. 5, 13.

BAKER, R. (1976): Pharmacological profile of inhibition in the vestibular and ocular nuclei. In: P.B. Bradley & B.N. Dhawan (eds.), Drugs and Central Synaptic Transmission. Mac Millan, London, pp. 227-234.

BARNES, C.D. & O. POMPEIANO (1971): Vestibular nerve activation of a brain stem cholinergic system influencing the spinal cord. Neuropharmacol. 10, 425-436.

BIENHOLD, H. & H. FLOHR (1978): Role of commissural connexions between vestibular nuclei in compensation following unilateral labyrinthectomy. J. Physiol. 284, 178P.

BIENHOLD, H. & H. FLOHR (1980): Role of cholinergic synapses in vestibular compensation. *Brain Res.* 195, 476-478.

BIENHOLD, H. (1981): Beteiligung cholinergischer Synapsen an den zentralen Kompensationsprozessen nach unilateraler Labyrinthektomie bei *Rana temporaria* L. Minerva, München.

BIENHOLD, H., W. ABELN & H. FLOHR (1981): Drug effects on vestibular compensation. In: H. Flohr & W. Precht (eds.), *Lesion-Induced Neuronal Plasticity in Sensorimotor Systems*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, pp. 255-273.

BRICOUT-BERTHOUT, A. & J. CASTON (1982): Tonic influence from one labyrinth onto the contralateral one. An electrophysiological study in the frog. *Exp. Brain Res.* 45, 295-302.

BRODAL, A., O. POMPEIANO & F. WALBERG (1962): *The Vestibular Nuclei and Their Connections - Anatomy and Functional Correlations*. Charles C. Thomas, Springfield (Ill.).

COURJON, J.H., M. JEANNEROD, I. OSSUZIO & R. SCHMIDT (1977): Role of vision in compensa-

tion of vestibular-ocular reflex after hemilabyrinthectomy in the cat. *Exp. Brain Res.* 28, 235-248.

DAL RI, H. & K.-P. SCHAEFER (1957): Beeinflussung des Nyctagmus durch Stell- und Haltereфлекse am nicht-fixierten Meerschweinchen. *Pflügers Arch.* 265, 125-137.

DIAMANT, H. (1954): Cholinesterase inhibitors and vestibular function. *Acta oto-laryng. Suppl.* 111.

DIERINGER, N. & W. PRECHT (1977): Modification of synaptic input following unilateral labyrinthectomy. *Nature* 269, 431-433.

DIERINGER, N. & W. PRECHT (1979a): Mechanisms of compensation for vestibular deficits in the frog. I. Modification of the excitatory commissural system. *Exp. Brain Res.* 36, 311-328.

DIERINGER, N. & W. PRECHT (1979b): Mechanisms of compensation for vestibular deficits in the frog. II. Modification of the inhibitory pathways. *Exp. Brain Res.* 36, 329-341.

DIERINGER, N. & W. PRECHT (1979c): Synaptic mechanisms involved in compensation of vestibular function

following hemilabyrinthectomy. In: R. Granit & O. Pompeiano (eds.), *Progress in Brain Research*, Vol. 50. *Reflex Control of Posture and Movement*. Elsevier, Amsterdam, pp. 607-615.

DIERINGER, N. & W. PRECHT (1981): Functional restitution of static and dynamic reflexes in the frog after hemilabyrinthectomy. In: H. Flohr & W. Precht (eds.), *Lesion-Induced Plasticity in Sensorimotor Systems*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, pp. 184-196.

DI GIORGIO, H.M. (1939): Effetti di lesioni unilaterali della corteccia cerebrale sui fenomeni di compenso da hemislabyrinthizzazione. *Atti Accad. Fisiol. Fac. Med. Siena*, Ser. XI/2, 382-384.

ÉPSHTEIN, E.L. & A.A. SHIPOV(1970): Unilateral labyrinthectomy as a model for assessing effect of drugs on vestibular function. *Environ. Space Sci.* 4, 339-341.

EWALD, J.R. (1892): *Physiologische Untersuchungen über das Endorgan des N. octavus*. Bergmann, Wiesbaden.

- FLOHR, H., H. BIENHOLD, W. ABELN & I. MACSKOVICS (1981): Concepts of vestibular compensation. In: H. Flohr & W. Precht (eds.), *Lesion-Induced Neuronal Plasticity in Sensorimotor Systems*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, pp. 153-172.
- FLOHR, H., W. ABELN & U. LÜNEBURG (1985): Neurotransmitter and neuromodulator systems involved in vestibular compensation. In: A. Berthoz & G. Melvill Jones (eds.), *Reviews of Oculomotor Research*, Vol. 1. *Adaptive Mechanisms in Gaze Control*. Elsevier, Amsterdam, New York, Oxford, pp. 269-277.
- FORSSMAN, J. (1922): Zur Biochemie des Krankheitsbildes nach intracarotalen, zentralwärts gerichteten Injektionen hammelhämolytischer Kaninchensera. *Biochem. Ztschr.* 133, 114.
- GALLANA, H.L., H. FLOHR & G. MELVILL JONES (1984): A reevaluation of intervestibular nuclear coupling: its role in vestibular compensation. *J. Neurophysiol.* 51, 242-259.
- GERNANDT, B.E. & C.A. THULIN (1952): Vestibular connections of the brain stem. *Am. J. Physiol.* 171, 121-127.

GHELARDUCCI, B. (1972): zitiert bei Pompeiano, 1972.

GIRETTI, M.L. (1971): Spinal compensation of the cerebral release phenomena. *Exp. Neurol.* 30, 459-466.

GREGORY, K.M. (1972): Central projections of the eighth nerve in the frog. *Brain, Behav. Evol.* 5, 70-88.

HILLMAN, D.E. (1969): Light and electron microscopical study of the relationship between the cerebellum and the vestibular organ of the frog. *Exp. Brain Res.* 9, 1-15.

ITO, M., S.M. HIGHSTEIN & J. FUKUDA (1970): Cerebellar inhibition of the vestibulo-ocular reflex in rabbit and cat and its blockage by picrotoxin. *Brain Res.* 17, 524-526.

KASIK, P., S.L. COCHRAN, N. DIERINGER & W. PRECHT (1985): Evidence for an alteration in brainstem cholinergic pathways following unilateral labyrinthectomy in the frog. (im Druck)

KOLB, E. (1955): Untersuchungen über zentrale Kompensation und Kompensationsbewegungen einseitig entstate-ter Frösche. *Z. vergl. Physiol.* 37, 136-160.

KORTE, G.E. & V.L. FRIEDRICH (1979): The fine structure of the feline superior vestibular nucleus: identification and synaptology of the primary vestibular afferents. *Brain Res.* 176, 3-32.

LLINÁS, R., K. WALTON, D.E. HILLMAN & C. SOTELO (1975): Inferior olive: its role in motor learning. *Science* 190, 1230-1231.

LLINÁS, R. & K. WALTON (1979): Vestibular compensation: a distributed property of the central nervous system. In: H. Asanuma & V.J. Wilson (eds.), *Integration in the Nervous System*. Igaku-Shoin, Tokyo, New York, pp. 145-166.

LUYTEN, W.H.M.L., F.R. SHARP & A.F. RYAN (1983): 2-Deoxyglucose study of vestibular compensation after labyrinthectomy: changes in vestibular and auditory pathways, cerebellum, and extraocular nuclei. *Soc. Neurosci. Abstr.*, Vol. 9, Part 2, p. 1221.

MARKHAM, C.H., T. YAGI & I.S. CURTHOYS (1977): The contribution of the contralateral labyrinth to second-order neuronal activity in the cat. *Brain Res.* 138, 99-107.

- MATSUOKA, I., E.F. DOMINO & M. MORIMOTO (1973): Adrenergic and cholinergic mechanisms of single vestibular neurons in the cat. *Adv. Oto-rhino-laryng.* 19, 163-178.
- McCABE, B.F. & J.H. RYU (1969): Experiments on vestibular compensation. *Laryngoscope* 79, 1728-1736.
- McCABE, B.F., J.H. RYU & T. SEKITANI (1972): Further experiments on vestibular compensation. *Laryngoscope* 82, 381-396.
- MEHLER, W.R. (1972): Comparative anatomy of the vestibular nuclear complex in submammalian vertebrates. In: A. Brodal & O. Pompeiano (eds.), *Progress in Brain Research*, Vol. 37. Basic Aspects of Central Vestibular Mechanisms. Elsevier, Amsterdam, pp. 55-67.
- MENZIO, P. (1949): Rapporti fra la corteccia cerebrale ed i fenomeni di hemislabirintazione. *Arch. Fisiol.* 49, 97-104.
- OBATA, K. & S.M. HIGHSTEIN (1970): Blocking by picrotoxin of both vestibular inhibition and GABA action on rabbit oculomotor neurons. *Brain Res.* 18, 538-541.

PETROSINI, L., D.C. TROIANI & B. ZANNONI (1979): Vestibular compensation after hemilabyrinthectomy; effects of trigeminal neurotomy. *Physiol. Behav.* 22, 133-137.

POMPEIANO, O. (1972): Reticular control of the vestibular nuclei: physiology and pharmacology. In: A. Brodal & O. Pompeiano (eds.), *Progress in Brain Research*, Vol. 37. Basic Aspects of Central Vestibular Mechanisms. Elsevier, Amsterdam, pp. 601-618.

PRECHT, W., H. SHIMAZU & C.H. MARKHAM (1966): A mechanism of central compensation of vestibular function following hemilabyrinthectomy. *J. Neurophysiol.* 29, 996-1010.

PRECHT, W., P.C. SCHWINDT & R. BAKER (1973): Removal of vestibular commissural inhibition by antagonists of GABA and glycine. *Brain Res.* 62, 222-226.

PRECHT, W. (1974): Characteristics of vestibular neurons after acute and chronic labyrinthine destruction. In: H.H. Kornhuber (ed.), *Handbook of Sensory Physiology*, Vol. VI/2. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, pp. 451-462.

- PRECHT, W. (1979): Labyrinthine influences on the vestibular nuclei. In: R. Granit & O. Pompeiano (eds.), *Progress in Brain Research*, Vol. 50. Reflex Control of Posture and Locomotion. Elsevier, Amsterdam, pp. 369-381.
- PUTKONEN, P.T.S., J.H. COURJON & M. JEANNEROD (1977): Compensation of postural effects of hemilabyrinthectomy in the cat. A sensory substitution process? *Exp. Brain Res.* 28, 249-257.
- SAXENA, P.R. & K.P. BHARGAVA (1976): Participation of a central adrenergic synapse in the cardiovascular actions of intracerebroventricular ouabain. In: P. B. Bradley & B.N. Dhawan (eds.), *Drugs and Central Synaptic Transmission*. Mac Millan, London, pp. 342-350.
- SCHAEFER, K.-P. & D.L. MEYER (1973): Compensatory mechanisms following labyrinth lesions in guinea pigs. A simple model of learning. In: H.P. Zippel (ed.), *Memory and Transfer of Information*. Plenum Press, New York, pp. 203-232.
- SCHAEFER, K.-P. & D.L. MEYER (1974): Compensation of vestibular lesions. In: H.H. Kornhuber (ed.), *Handbook of Sensory Physiology*, Vol. VI/2. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, pp. 463-490.

- SCHAEFER, K.-P., G. WILHELMS & D.L. MEYER (1978): Der Einfluß von Alkohol auf die zentralnervösen Ausgleichsvorgänge nach Labyrinthausschaltung. *Z. Rechtsmed.* 81, 249-260.
- SHIMAZU, H. & W. PRECHT (1966): Inhibition of central vestibular neurons from the contralateral labyrinth and its mediating pathway. *J. Neurophysiol.* 29, 467-492.
- SKOOG, T. (1939): Studies of a vestibular syndrome induced in guinea-pigs by allergic reaction. *Acta otolaryng. Suppl.* 32.
- STEINER, F.A. & G. WEBER (1964): Die Beeinflussung vestibulär erregbarer Neurone des Hirnstamms durch elektrophoretisch appliziertes Acetylcholin. *Helv. physiol. pharmacol. Acta* 22, C44-C46.
- STEINER, F.A. & G. WEBER (1965): Die Beeinflussung labyrinthär erregbarer Neurone des Hirnstamms durch Acetylcholin. *Helv. physiol. pharmacol. Acta* 23, 82-89.
- STEINER, F.A. (1971): Neurotransmitter und Neuromodulatoren. Thieme-Verlag, Stuttgart, pp. 66-80.

- USDIN, E. (1970): Reactions of cholinesterases with substrates, inhibitors and reactivators. In: A.G. Karczmar (ed.), International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics, Sect. 13, Vol. 1. Anti-cholinesterase Agents. Pergamon Press, Oxford, pp. 47-300.
- WILSON, V. J. & M. YOSHIDA (1969): Monosynaptic inhibition of neck motoneurons by the medial vestibular nuclei. *Exp. Brain Res.* 9, 365-380.
- YAMAMOTO, C. (1967): Pharmacologic studies of norepinephrine, acetylcholine and related compounds on neurons in Deiters' nucleus and the cerebellum. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 156, 39-47.
- YULES, R.B., C.Q. KREBS & F.P. GAULT (1966): The physiology of the lateral vestibular nucleus. *Exp. Neurol.* 16, 172-180.

